



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NA HEPATITE C**

Trabalho submetido por  
**Marisa Alexandra Vieira Inácio**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Fevereiro de 2021**



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NA HEPATITE C**

Trabalho submetido por  
**Marisa Alexandra Vieira Inácio**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Perpétua Gomes**

**Fevereiro de 2021**

## Dedicatória

À minha família.

Ao Tiago.

## **Agradecimentos**

A todos os que, estiveram comigo ao longo destes cinco anos e que sempre me apoiaram e incentivaram a seguir os meus sonhos.

Aqueles que, pelos seus ensinamentos ao longo dos anos académicos, tornaram possível a elaboração desta tese de forma cientificamente correta.

À Prof. Doutora Perpétua Gomes, por ter aceite o meu convite e pela orientação prestada e dedicada.

À minha família, agradeço todo o carinho e dedicação.

Ao Tiago, por toda a paciência que teve comigo ao longo deste percurso.

Aos meus amigos.

A todos aqueles que contribuíram para a pessoa que sou hoje.

Muito obrigada.

## **Resumo**

A infecção pelo vírus da Hepatite C é considerado um grave problema de saúde pública a nível mundial, pois apresenta uma elevada taxa de evolução para a cronicidade, com possível evolução para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular. De facto, a OMS estima que, mundialmente, cerca de 71 milhões de pessoas vivam com a infecção crónica pelo HCV, e que a mortalidade associada à Hepatite C já tenha atingido números comparáveis aos da tuberculose e mais altos do que os do HIV.

Atualmente não existe nenhuma vacina disponível para o vírus da Hepatite C e a probabilidade de se vir a desenvolver uma vacina eficaz no futuro próximo é reduzida. Sendo assim, a única forma de evitar mortalidade e morbilidades associadas ao HCV é através do tratamento.

Na última década, têm surgido novas opções terapêuticas para a Hepatite C, que vieram revolucionar o tratamento de primeira linha desta patologia e erradicar a Hepatite C crónica na grande maioria dos doentes. Estas opções terapêuticas, que vieram permitir a cura em taxas superiores a 95%, correspondem aos Antivirais de Ação Direta (AAD). As diferentes combinações de classes de AAD (inibidores da protease NS3 / 4A, da polimerase NS5B e do complexo de replicação NS5A) permitem tratamentos muito potentes. As combinações de, pelo menos, duas destas três principais classes de fármacos resulta numa resposta virológica sustentada (RVS) com apenas 8 a 12 semanas de tratamento. Atualmente, com os vários esquemas terapêuticos aprovados, a escolha e a duração do tratamento depende principalmente de alguns fatores como a presença de cirrose e/ou de coinfeções. Estas novas terapêuticas de AAD combinadas e sem IFN têm elevada eficácia virológica, melhoram a segurança e tolerabilidade e, consequentemente, são as melhores armas disponíveis para erradicar a Hepatite C.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hepatite C Aguda; Hepatite C Crónica; Terapêutica Antiviral; Antivirais de Ação Direta

## **Abstract**

The Hepatitis C (HCV) infection is a serious worldwide public health problem due to the high progression rate to become chronic and due to the evolutive potential to become a hepatic cirrhosis and a hepatocellular carcinoma (CHC). In fact, the World Health Organization estimates that 71 million people live with the HCV chronic infection all over the world and that the mortality because of the disease had already reached numbers that can be compared to the tuberculosis ones and higher than the HIV ones.

Currently there is not any vaccine against the infection by the HCV and the probability of developing one soon is very low. Therefore, the only way to avoid deaths because of the HCV is by getting the treatment.

On the last decade, new therapeutic options for the Hepatitis C appeared, those new options meant a revolution on the first line treatment of this pathology and they also eradicated the chronic Hepatitis C in the most part of the patients. These new therapeutic options, which enabled healing rates higher than 95%, are the Direct-Acting Antiviral Agents (DAAs). The different combinations of the DAAs types (NS3/4A protease inhibitors, NS5B polymerase inhibitors and NS5A compounds targeting inhibitors) allow very powerful treatments. The combination of, at least, two of these three main medicine types result in a sustained virologic response, with only eight to twelve weeks of treatment. Nowadays, with the several therapeutic plans that were approved, the choice and the duration of the treatment depend mostly on previous factors, like the presence of cirrhosis and co-infections. These therapies of DAAs combined and without IFN have high virologic effectiveness, improve safety and tolerability and, consequently, are the best methods to eradicate the Hepatitis C.

**KEY-WORDS:** Acute Hepatitis C; Chronic Hepatitis C, Antiviral Therapeutic, Direct-Acting Antiviral Agents

## Índice Geral

1. Descoberta do Vírus da Hepatite C .....	12
2. Taxonomia.....	14
3. Genótipos .....	15
4. Epidemiologia .....	17
4.1. Incidência e Prevalência .....	19
4.1.1. No Mundo.....	20
4.1.2. Na Europa .....	22
4.1.3. Em Portugal .....	23
4.2. Mortalidade .....	24
5. Estrutura Viral .....	26
5.1. Organização do Genoma.....	26
5.1.1. Proteínas Estruturais .....	28
5.1.2. Proteínas Não Estruturais .....	29
6. Ciclo de Replicação.....	33
6.1. Adsorção e Entrada Viral.....	34
6.2. Processo de Tradução .....	35
6.3. Replicação do RNA .....	36
6.4. Montagem e Libertação .....	37
7. Vias de Transmissão.....	38
8. Profilaxia/ Prevenção .....	39

9.	História Natural da Infecção HCV .....	40
9.1.	Hepatite C Aguda.....	41
9.2.	Hepatite C Crónica.....	42
9.2.1.	Cirroze .....	43
9.2.2.	Carcinoma Hepatocelular .....	44
9.3.	Manifestações Extra-Hepáticas.....	45
9.4.	Fatores que Influenciam a Progressão da Doença .....	46
10.	Tratamento Não Farmacológico da Hepatite C .....	48
11.	Tratamento Farmacológico da Hepatite C.....	49
11.1.	Evolução do Tratamento da Hepatite C .....	51
11.2.	Antivirais de Ação Direta .....	53
11.2.1.	Sofosbuvir e Velpatasvir .....	56
11.2.2.	Glecaprevir e Pibrentasvir .....	57
11.2.3.	Grazoprevir e Elbasvir.....	58
11.2.4.	Sofosbuvir, Velpatasvir e Voxilaprevir .....	59
11.3.	Recomendações Gerais do Tratamento da Hepatite C.....	60
11.4.	Recomendações Específicas do Tratamento da Hepatite C.....	63
11.5.	Monitorização da Segurança do Tratamento .....	67
11.6.	Monitorização das Interações Medicamentosas .....	68
12.	Tratamento da Hepatite C em Portugal .....	70
13.	Desafios Futuros.....	72



14.	Conclusão .....	74
15.	Referências Bibliográficas.....	75

## Índice de Figura

<b>Figura 1-</b> Diversidade genética do HCV (Bailey et al., 2019) .....	15
<b>Figura 2-</b> Distribuição mundial dos genótipos de HCV (World Health Organization, 2018a) .....	16
<b>Figura 3-</b> Incidência da infecção por HCV na população em geral, por região da OMS (WHO, 2016c) .....	20
<b>Figura 4-</b> Distribuição do vírus da Hepatite C no Mundo (WHO, 2016c) .....	21
<b>Figura 5-</b> Número global estimado de mortes devido às Hepatites, HIV, malária e tuberculose, 2000-2015 (WHO, 2016b) .....	24
<b>Figura 6-</b> Distribuição Mundial das mortes por hepatites virais (WHO, 2016b) .....	25
<b>Figura 7-</b> Número de mortes por tipo de vírus e de complicação (WHO, 2016c) .....	25
<b>Figura 8-</b> Estrutura Viral da Hepatite C (Le Guillou-Guillemette & Apace-Marchais, 2019) .....	26
<b>Figura 9-</b> Organização do genoma do HCV (ORF) (Bartenschlager, Lohmann & Penin, 2013) .....	27
<b>Figura 10-</b> Ciclo de replicação do vírus da Hepatite C (Mauss, Berg, Rockstroh, Wedemeyer & Sarrazin, 2020) .....	33
<b>Figura 11-</b> História Natural da infecção pelo vírus da Hepatite C (Wilkins et al., 2015) .....	40
<b>Figura 12-</b> Prevalência das comorbilidades nas pessoas infectadas com o vírus da Hepatite C (WHO, 2018a). .....	45
<b>Figura 13-</b> Algoritmo de diagnóstico da infecção por HCV (Wilkins et al., 2015) .....	48
<b>Figura 14-</b> Evolução da terapêutica do HCV (Serfaty, 2017) .....	50
<b>Figura 15-</b> Modo de ação dos potenciais alvos terapêuticos contra o HCV (Moal & Terrail, 2019) .....	54

<b>Figura 16-</b> Perfil das diferentes classes dos Antivirais de Ação Direta (Serfaty, 2017).	
.....	68
<b>Figura 17-</b> Metas futuras para a infecção por HCV, por região da OMS (WHO, 2016c)	
.....	73

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1-</b> Estratégias da OMS para eliminar o HBV e HCV como ameaça à saúde pública até 2030 (WHO, 2016a).....	18
<b>Tabela 2-</b> Classificação da gravidade da doença hepática pelo modelo <i>Child-Pugh</i> (Mauss et al., 2020). ....	44
<b>Tabela 3-</b> Antivirais de Ação Direta (AAD) de acordo com as diferentes classes (WHO, 2018a) .....	53
<b>Tabela 4-</b> Recomendações gerais para o tratamento da Hepatite C. Adaptado de EASL (2020). ....	60
<b>Tabela 5-</b> Recomendações gerais baseadas no genótipo e subtipo para o tratamento da Hepatite C. Adaptado de EASL (2020). ....	61
<b>Tabela 6-</b> Recomendações específicas para o tratamento da Hepatite C. Adaptado de EASL (2020). ....	64

## **Lista de Abreviaturas<sup>1</sup>**

**Aa:** Aminoácido

**AAD:** Antivirais de Ação Direta

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**ALT:** Alanina Aminotransferase

**Apo:** Apoliproteína

**ARF:** *Alternate Reading Frame*

**AST:** Aspartato Aminotransferase

**BCRP:** Proteína de Resistência ao Cancro de Mama (*breast cancer resistant protein*)

**BOC:** Boceprevir

**CHC:** Carcinoma Hepatocelular

**DCV:** Daclatasvir

**DRC:** Doença Renal Crónica

**EASL:** *European Association for the Study of the Liver*

**EBR:** Elbasvir

**GLE:** Glecaprevir

**GZR:** Grazoprevir

**HAV:** Vírus da Hepatite A (*Hepatitis A Virus*)

**HBV:** Vírus da Hepatite B (*Hepatitis B Virus*)

**HCV:** Vírus da Hepatite C (*Hepatitis C Virus*)

**HIV:** Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

**IFN- PEG:** Interferão Peguilado

---

<sup>1</sup> Foram utilizadas algumas siglas inglesas

**IMC:** Índice de Massa Corporal

**Infarmed:** Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**IP:** Inibidores da Protease

**IPST:** Instituto Português do Sangue e da Transplantação

**IR:** Insuficiência Renal

**IRES:** Local de Entrada Interno de Ribossoma (*Internal Ribosome Entry Sites*)

**LDL:** Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low-Density Lipoprotein*)

**LDV:** Ledipasvir

**MELD:** *Model for End-Stage Liver Disease*

**NIs:** Inibidores Análogos de Nucleosídeos

**NNIs:** Inibidores Análogos Não Nucleósidos

**NS:** Não Estrutural (*Non-Structural*)

**NTR:** Regiões Não Traduzidas (*Non-Translated Region*)

**OATP:** *Organic Anion Transporting Polypeptides*

**OBV:** Ombitasvir

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**ORF:** *Open Reading Frame*

**PIB:** Pibrentasvir

**Pm:** Peso Molecular

**PTV:** Paritaprevir

**PWID:** *People Who Inject Drugs*

**RAS:** *Resistance Associated Substitutions*

**RBV:** Ribavirina

**RdRp:** Polimerase de RNA dependente do RNA

**RE:** Retículo Endoplasmático

**RNA:** Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic acid*)

**RNA<sub>m</sub>:** RNA mensageiro

**RVS:** Resposta Viroológica Sustentada

**SMV:** Simeprevir

**SOF:** Sofosbuvir

**SP:** *Cellular Signal Peptidase*

**SPP:** *Cellular Signal Peptide Peptidase*

**TFG:** Taxa de Filtração Glomerular

**TLV:** Telaprevir

**UE / EEE:** União Europeia/ Espaço Económico Europeu

**UTR:** *Untranslated Regions*

**VEL:** Velpatasvir

**VLDL:** Lipoproteína de Muito Baixa densidade (*Very-Low-Density Lipoprotein*)

**VOX:** Voxilaprevir

**WHO:** World Health Organization

## 1. Descoberta do Vírus da Hepatite C

A descoberta do vírus da Hepatite C surgiu pela primeira vez a 3 de Agosto de 1974, quando o jornal médico “*The Lancet*” editou um estudo sobre a possibilidade de existir um novo vírus, com características e períodos de incubação diferentes do vírus da Hepatite A e do vírus da Hepatite B: “*Our findings imply that a substantial proportion of post-transfusion hepatitis cases is caused neither by HB virus nor hepatitis A agent, and suggest the existence of an additional virus(es), hepatitis type C.*”(Prince et al., 1974). Até esse momento apenas dois vírus da Hepatite tinham sido identificados, o Vírus da Hepatite A ou “Vírus da Hepatite Infeciosa”, HAV, e o Vírus da Hepatite B ou “Vírus da Hepatite Sérica”, HBV (Houghton, 2019).

A existência de uma terceira forma de hepatite viral foi revelada em 1975, quando Harvey J. Alter, do *US National Institutes of Health*, começou a estudar a ocorrência das hepatites crónicas nos doentes que tinham recebido uma transfusão sanguínea (The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2020). Estes estudos constataram que grande parte dos casos de hepatite associada à transfusão tinham evidência clínica de hepatite, mas não tinham indícios de marcadores sorológicos para qualquer um desses vírus já identificados (Houghton, 2009a). Estes casos de hepatite que eram excluídos como sendo causadas pelo HAV ou HBV, eram designados por Hepatite “Não-A, Não-B” (Ansaldi, Orsi, Sticchi, Bruzzone & Icardi, 2014).

A determinação das características clínicas e a epidemiologia deste agente infeccioso desconhecido foram logo reveladas por Alter e pelos seus colegas, inclusive, que este era transmissível aos chimpanzés através da inoculação de derivados de sangue de humanos com Hepatite “Não-A, Não-B” (Hoofnagle & Feinstone, 2020). Esta inoculação também provocou um aumento da Alanina Aminotransferase (ALT), indicando que era um agente infeccioso o causador da doença. Estudos posteriores, demonstraram que este agente poderia ser inativado pelo clorofórmio e capaz de passar por filtros de membrana de 80 nm. Consideradas estas descobertas, foi sugerido que o causador da Hepatite “Não-A, Não-B” seria um pequeno vírus com invólucro lipídico. No entanto, a falta de um sistema de cultura de células adequado e a disponibilidade limitada de chimpanzés impediram uma caracterização completa do vírus da Hepatite “Não-A, Não-B” durante vários anos (Houghton, 2009b).



A continuação dos estudos desta nova e distinta forma de Hepatite crónica só é retomada em 1989 quando Qui-Lim Choo, George Kuo, Amy J. Weiner, Lacy R. Overby, Daniel W. Bradley e Michael Houghton isolaram o ADN complementar dos chimpanzés infetados com Hepatite “Não-A, Não-B”. Esta nova descoberta permite que sejam publicados dois artigos na *Science*, um descrevendo o isolamento do vírus (“*Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome*”) – e na qual esse genoma é designado, pela primeira vez, como Vírus da Hepatite C (HCV) - e outro descrevendo o procedimento de triagem (“*An Assay for Circulating Antibodies to a Major Etiologic Virus of Human Non-A, Non-B Hepatitis*”) (Choo et al., 1989).

Apesar da descoberta do Vírus da Hepatite C ter sido importante, ainda era necessário confirmar se o vírus sozinho poderia causar hepatite. Por esse motivo, Charles M. Rice, um pesquisador da *Washington University*, em trabalho com outros colegas investigaram se o vírus era capaz de se replicar e causar doenças. Estas investigações foram fundamentais para compreender a estrutura viral e o ciclo de replicação do HCV (The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2020).

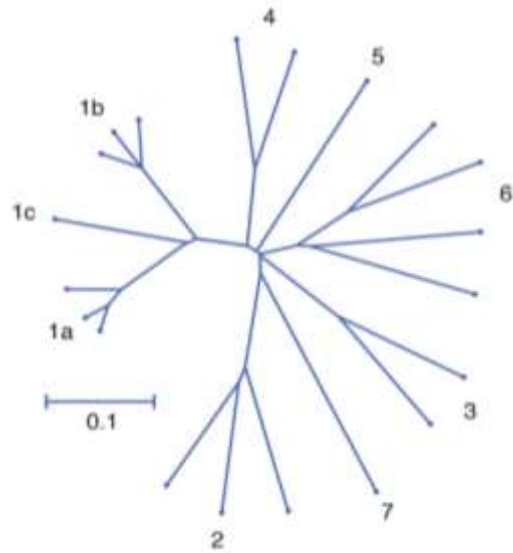
Em suma, as descobertas feitas por estes investigadores contribuíram para a eliminação do risco de transmissão em grande parte do Mundo, através da triagem de doações de sangue, do desenvolvimento de testes de laboratório para diagnóstico, da monitorização da infeção, mas acima de tudo, permitiram o desenvolvimento de terapêuticas específicas. De facto, estas descobertas feitas por Harvey J. Alter, Michael Houghton e Charles M. Rice foram de tal forma importantes, que em 2020 foram reconhecidos com o Prémio Nobel em Fisiologia ou Medicina.

## **2. Taxonomia**

O Vírus da Hepatite C, também conhecido como HCV (*Hepatitis C Virus*) pertence à família *Flaviviridae* e ao género *Hepacivírus* e é considerada uma das principais causas de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (Ghasemi, Rostami & Meshkat, 2015).

### 3. Genótipos

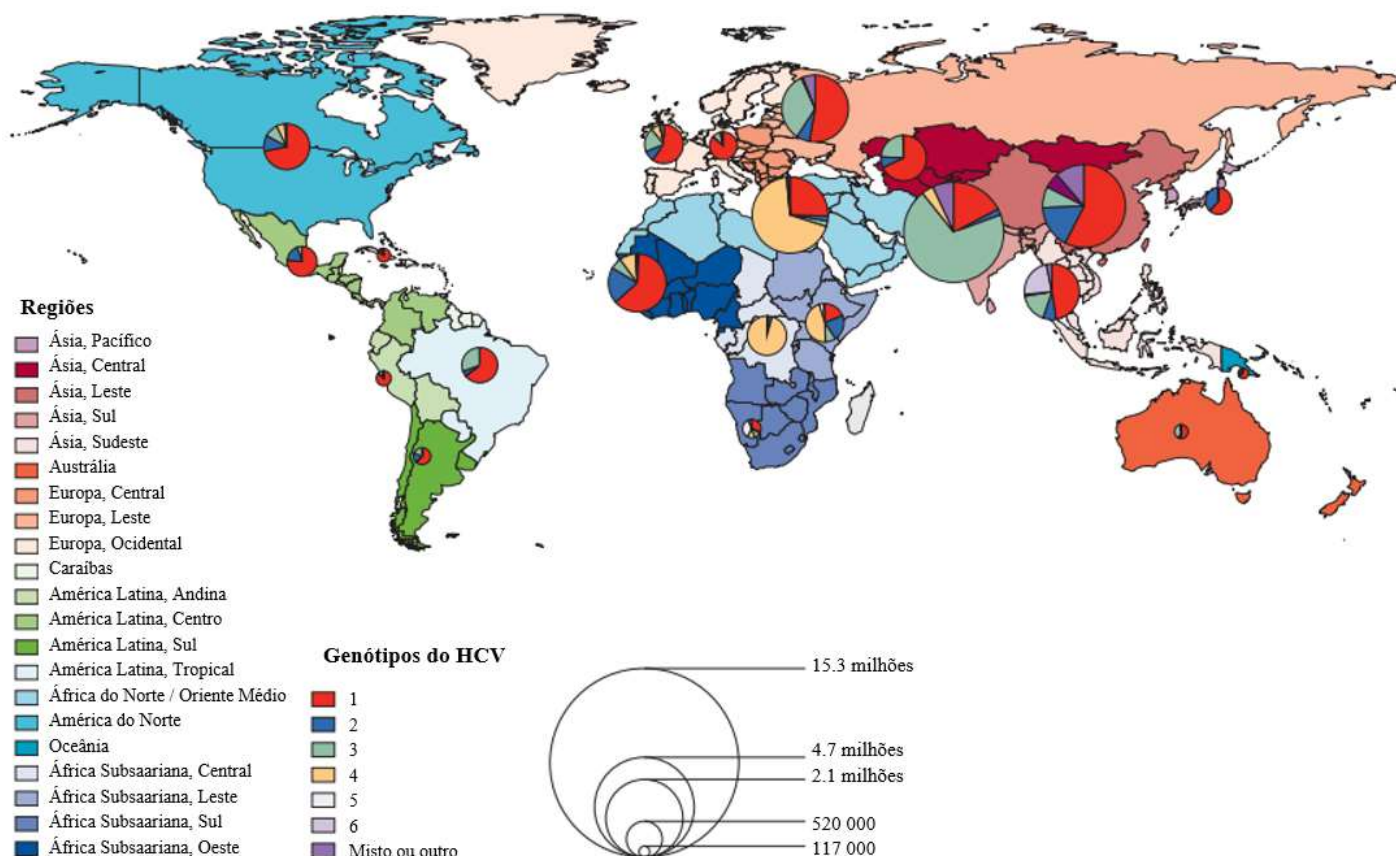
O HCV é caracterizado por uma grande diversidade genética, uma vez que, até ao momento, foram identificados pelo menos sete genótipos principais do HCV (Figura 1) com mais de 30% de divergência na sequência nucleotídica entre eles. Cada genótipo é ainda dividido em subtipos designados por letras minúsculas e até ao momento foram identificados mais de 80 subtipos com uma divergência média na sequência dos seus aminoácidos de aproximadamente 15% (Bailey, Barnes & Cox, 2019). Esta diversidade tem implicações importantes para o desenvolvimento de novos diagnósticos, tratamentos e, no futuro, de uma vacina (Le Guillou-Guillemette & Aulaire-Marchais, 2019).



**Figura 1-** Diversidade genética do HCV (Bailey et al., 2019)

A nível mundial os genótipos mais prevalentes são o 1, 2 e 3. No entanto, a distribuição dos genótipos de HCV varia consideravelmente pelo Mundo (Figura 2):

- Os genótipos 1a e 1b do HCV são os genótipos mais comuns e representam, aproximadamente, 60% das infeções mundiais por HCV. O genótipo tipo 1a predomina no norte da Europa e nos EUA e o tipo 1b predomina no Sul e Leste da Europa e no Japão (Oumaima, 2014);
- O genótipo 2 é encontrado no Leste Asiático e na África Subsaariana (Messina et al., 2015);
- Os genótipos dominantes na África Central e no Médio Oriente são o genótipo 4 do HCV, enquanto o genótipo 5 é encontrado na África do Sul (Zaja et al., 2019);
- Os genótipos 3 e 6 estão distribuídos pelo Sudeste Asiático (Zaja et al., 2019);
- O genótipo 7 do HCV, descoberto mais recentemente, pode ser detetado na África Central (Murphy et al., 2015).



**Figura 2-** Distribuição mundial dos genótipos de HCV (World Health Organization, 2018a)

Na Europa, cerca de 90% das infecções é devido aos genótipos 1, 2 ou 3. Os genótipos 1a e 3 estão principalmente associados à dependência de drogas intravenosa, enquanto o genótipo 1b está essencialmente relacionado com as transfusões de sangue realizadas no passado (Le Guillou-Guillemette & Apace-Marchais, 2019).

De acordo com Marinho & Lavanchy (2011) e Velosa et al. (2011) a atual distribuição dos genótipos em Portugal é semelhante ao que acontece no Mundo: o genótipo 1 é o mais prevalente (50-60% dos doentes), sendo que a frequência do subtipo 1a é superior ao subtipo 1b, seguido do genótipo 3 (25%), genótipo 4 (9%) e genótipo 2 (2%). A primeira epidemia provocada pelo HCV em Portugal ocorreu entre 1930 e 1960, foi causada pelo genótipo 1b e está associada às transfusões de sangue ocorridas na altura. A rápida expansão do genótipo 3a ocorreu em 1960 e o genótipo 1a em 1980, devido à utilização de drogas intravenosas. As epidemias mais recentes foram causadas pelo genótipo 4 e parecem estar relacionadas com o reaparecimento do uso de opióides (Palladino et al., 2018).

## 4. Epidemiologia

A Hepatite C tem sido considerada a hepatite viral mais frequente em todo o Mundo e, apesar de representar um enorme fardo para a saúde pública (Gardenier & Olson, 2019), esta tem sido amplamente ignorada como uma prioridade de saúde e de desenvolvimento (World Health Organization, 2016b). Esta grande preocupação a nível Mundial requer uma abordagem abrangente do setor de saúde que permita a diminuição do número de doentes infetados e consequentemente a redução do número de mortes causadas pela infeção (World Health Organization, 2016a).

Sendo assim, em 2014 a *World Health Assembly* solicitou à Organização Mundial da Saúde (OMS) para examinar a viabilidade e propor estratégias para eliminar a Hepatite B e C. Em resultado dessa análise, em Maio de 2016, a OMS publica o documento intitulado de “*Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030*”, onde são propostas metas para eliminar a Hepatite C como uma ameaça à saúde pública até 2030. Para atingir essas metas, a *Global Health Sector Strategy* (GHSS) fornece uma lista de estratégias para a eliminação da hepatite viral, com implementação de cinco intervenções prioritárias de prevenção e tratamento. Na Tabela 1 podemos observar os objetivos dessas intervenções, sendo que os pontos 3, 4 e 5 estão diretamente relacionados com a Hepatite C: 90% para *injection safety* e 100% para *blood safety* (ponto 3), redução dos danos em relação a agulhas/seringas pelas pessoas que injetam drogas (PWID), tendo como meta alcançar os 300 conjuntos/ano por PWID em 2030 (ponto 4) e, por fim, no ponto 5, atingir uma taxa de cobertura de 90% em relação ao diagnóstico e de 80% ao tratamento (WHO, 2016a).

**Tabela 1-** Estratégias da OMS para eliminar o HBV e HCV como ameaça à saúde pública até 2030 (WHO, 2016a)

Áreas alvo			Linha de Base em 2015	Meta para 2020	Meta para 2030
<b>Cobertura do serviço</b>	Prevenção	<b>1)</b> Vacina de três doses contra a Hepatite B para bebés (% de cobertura)	82%	90%	90%
		<b>2)</b> Prevenção da transmissão vertical do HBV: vacina contra a Hepatite B no nascimento ou outras abordagens (% de cobertura)	38%	50%	90%
		<b>3)</b> Segurança nas injeções e no sangue (% de cobertura)	89%	95%	100%
		Segurança na injeção: uso de dispositivos tecnológicos	5%	50%	90%
		<b>4)</b> Redução de danos (conjunto de seringa / agulha estéril distribuído por pessoa por ano para pessoas que injetam drogas [PWID])	20	200	300
	<b>5)</b> Tratamento	5.a) Diagnóstico de HBV e HCV (% de cobertura)	<5%	30%	90%
<b>Impacto que leva à eliminação</b>		5.b) Tratamento do HBV e HCV (% de cobertura)	<1%	5 Milhões (HBV) 3 Milhões (HCV)	80 % de tratamentos elegíveis
	Incidência de infeções crónicas de HBV e HCV		6-10 milhões	30% de redução	90% de redução
	Mortalidade devido a infeções crónicas pelo HBV e HCV		1.46 milhões	10% de redução	65% de redução

Se realmente estas cinco metas de cobertura de serviço forem alcançadas até 2030, a incidência da Hepatite B e C pode ser reduzida em 90% e a mortalidade em 65%, o que atinge o objetivo delineado: eliminar a Hepatite enquanto problema de saúde pública (Spearman, Dusheiko, Hellard & Sonderup, 2019).

Para cumprir o objetivo traçado, Portugal em 2017, também lançou as primeiras Orientações Programáticas do “Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017-2020” com vista a interromper a transmissão dos vírus das hepatites virais.

Neste contexto, Portugal além de basear estas estratégias na universalidade (tratamento de todos os doentes com hepatite C), na equidade (tratamento a nível nacional) e na qualidade (o tratamento mais adequado segundo a evidência científica), também aposta em: meios preventivos (tais como, disponibilização de preservativos e o programa troca de seringas); aumento dos meios de informação e de conhecimento, tanto para a população como para os profissionais de saúde; e, por fim, aumento do número de rastreios para o HCV (Direção-Geral de Saúde, 2017a) - através do despacho nº 2522/2018, que autoriza a utilização de testes rápidos para rastreio das infeções por HIV, HBV e HCV nas farmácias comunitárias e nos laboratórios de patologia clínica/análises clínicas.

#### **4.1.Incidência e Prevalência**

A Hepatite C tem sido considerada a hepatite viral, mais frequente em todo o Mundo e representa um enorme fardo para a saúde pública. Entretanto, existem variações geográficas e temporais significativas na incidência e prevalência da infecção pelo HCV (Gardenier & Olson, 2019).

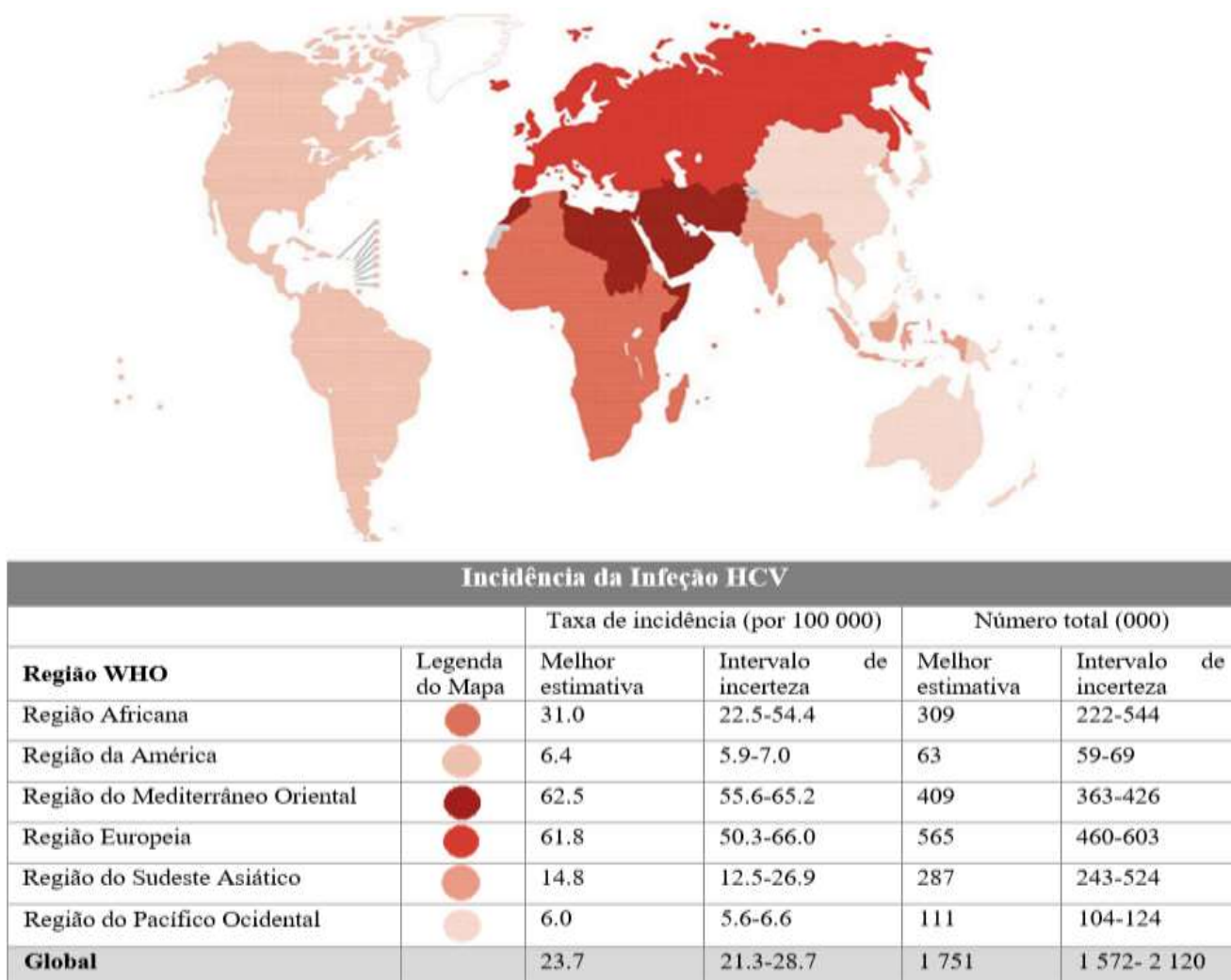
De acordo com a estrutura global da monitorização e avaliação do HCV, a incidência é um indicador de impacto que pode ser usado para avaliar as atividades de prevenção (World Health Organization, 2017). No entanto, o rastreamento da incidência do HCV tem sido difícil pois a infecção aguda geralmente é assintomática (> 75% dos casos). Portanto, os números relatados são complementados por estimativas modeladas da incidência verdadeira, para refletir com maior precisão as taxas de incidência (Gardenier & Olson, 2019).

A prevalência é um indicador de contexto que permite estimar a proporção da população que precisa de ser avaliada para tratamento (WHO, 2017). A prevalência da Hepatite C pode ser estimada através de estudos na população, no entanto, como estes são bastante complexos e têm custos elevados, acabam por não ser realizados na maior parte das regiões do Mundo. Assim, em muitos países essas estimativas acabam por ser baseadas em médias ponderadas para as regiões (Negro, 2014).

### 4.1.1. No Mundo

A Hepatite C é encontrada em todo o Mundo, sendo as regiões mais afetadas a Ásia Central e Oriental e o Norte e Oeste da África (World Health Organization, 2016c). A taxa de prevalência da infecção pode variar significativamente, uma vez que é influenciada pelos meios de transmissão do vírus e pelas políticas de saúde públicas implementadas em cada país (Pádua, Avó, Almeida, Água Doce & Cortes Martins, 2015).

Segundo a OMS no ano 2015, cerca de 130 a 150 milhões de pessoas eram portadoras da Hepatite C crônica e houve 1,75 milhões de novas infecções por HCV (taxa de incidência global: 23,7 por 100 000 habitantes) em todo o Mundo e as áreas com altas taxas de infecção estão localizados na região do Mediterrâneo Oriental (62,5 por 100 000 habitantes) e na Região Europeia (61,8 por 100 000 habitantes) (Figura 3) devido a práticas de saúde inseguras e uso de drogas injetáveis, respetivamente (WHO, 2017).

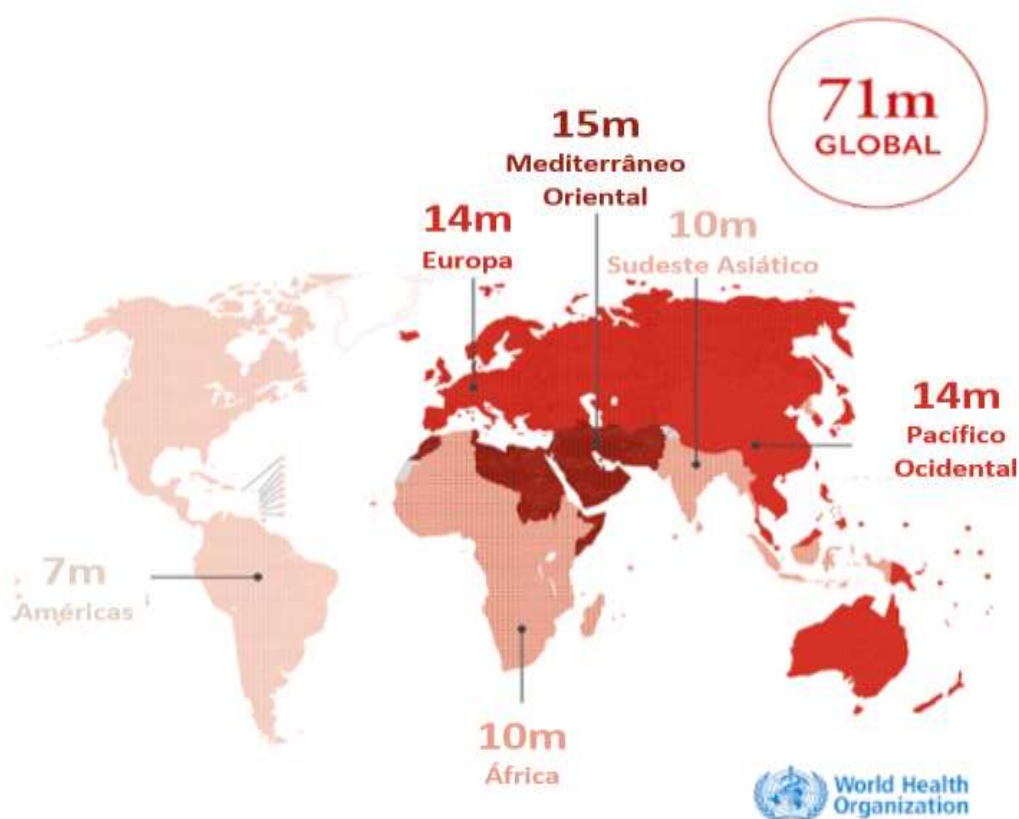


**Figura 3-** Incidência da infecção por HCV na população em geral, por região da OMS (WHO, 2016c)



Em 2015, como o número estimado de pessoas recém-infetadas ( $N = 1,75$  milhões) excedeu o número estimado de pessoas que morreram de infecção por HCV ( $N = 399\,000$ ) e de pessoas curadas ( $N = 843\,000$ ), significa que a epidemia global pode continuar a aumentar na ausência de intervenções futuras (WHO, 2017).

A verdadeira prevalência da Hepatite C é desconhecida devido à falta de estudos epidemiológicos representativos da população mundial (Anjo et al., 2014). No entanto, a OMS estima que em 2015, 71 milhões de pessoas viviam com infecção crônica pelo HCV em todo o Mundo (prevalência global: 1%), muitos dos quais desconhecem a sua infecção (Figura 4) (WHO, 2018a).



**Figura 4-** Distribuição do vírus da Hepatite C no Mundo (WHO, 2016c)

#### **4.1.2. Na Europa**

De acordo com a World Health Organization (2019), a Hepatite C é uma doença hepática que afeta a vida de 14 milhões de pessoas na Região Europeia (2% da população) - aproximadamente um em cada 50 indivíduos. Esta doença é um grave problema de saúde pública na Região Europeia, tirando a vida de 112 500 pessoas todos os anos devido às complicações da Hepatite C, cirrose e CHC. No entanto, os números de casos de Hepatite C notificados na Região Europeia da OMS não refletem necessariamente toda a extensão da transmissão.

Em 2013, um estudo realizado pela OMS na área geográfica da Europa estimou que a prevalência de HCV varia entre 2,4% na Europa Ocidental e Central e 2,9% para a Europa Oriental, enquanto a incidência é de 38% para a Europa Ocidental e 34% para a Europa Oriental (Negro, 2014). Em muitos países da Europa, as novas infecções por HCV são transmitidas pela partilha de agulhas, seringas e outros objetos contaminados entre pessoas que usam drogas (WHO, 2019).

### **4.1.3. Em Portugal**

Em Portugal, existe poucos dados sobre a incidência de Hepatite C em resultado dos números pouco expressivos de casos notificados. Como consequência da fase assintomática da infeção aguda, é reconhecido que muitos dos casos notificados correspondem a novos diagnósticos de infeção crónica (Anjo et al., 2014). Por este motivo, é importante sensibilizar os profissionais de saúde para a necessidade de notificar, enquanto base do conhecimento epidemiológico, tão fundamental nesta área e no planeamento de estratégias futuras (DGS, 2017a).

Desde a implementação do “Portal da Hepatite C” da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e até 30 de junho de 2019, já foram identificadas cerca de 25 000 pessoas vivendo com infeção crónica por HCV. Este registo veio, em certa medida, revelar a dimensão da subnotificação existente no país, uma vez que entre 2015 e 2018 apenas 774 casos foram notificados. Os dados disponibilizados pelo IPST referentes a 2018, revelam uma incidência de 1,68/100 000 habitantes e uma prevalência de 4,43/100 000 habitantes (Direção-Geral de Saúde, 2019).

## 4.2.Mortalidade

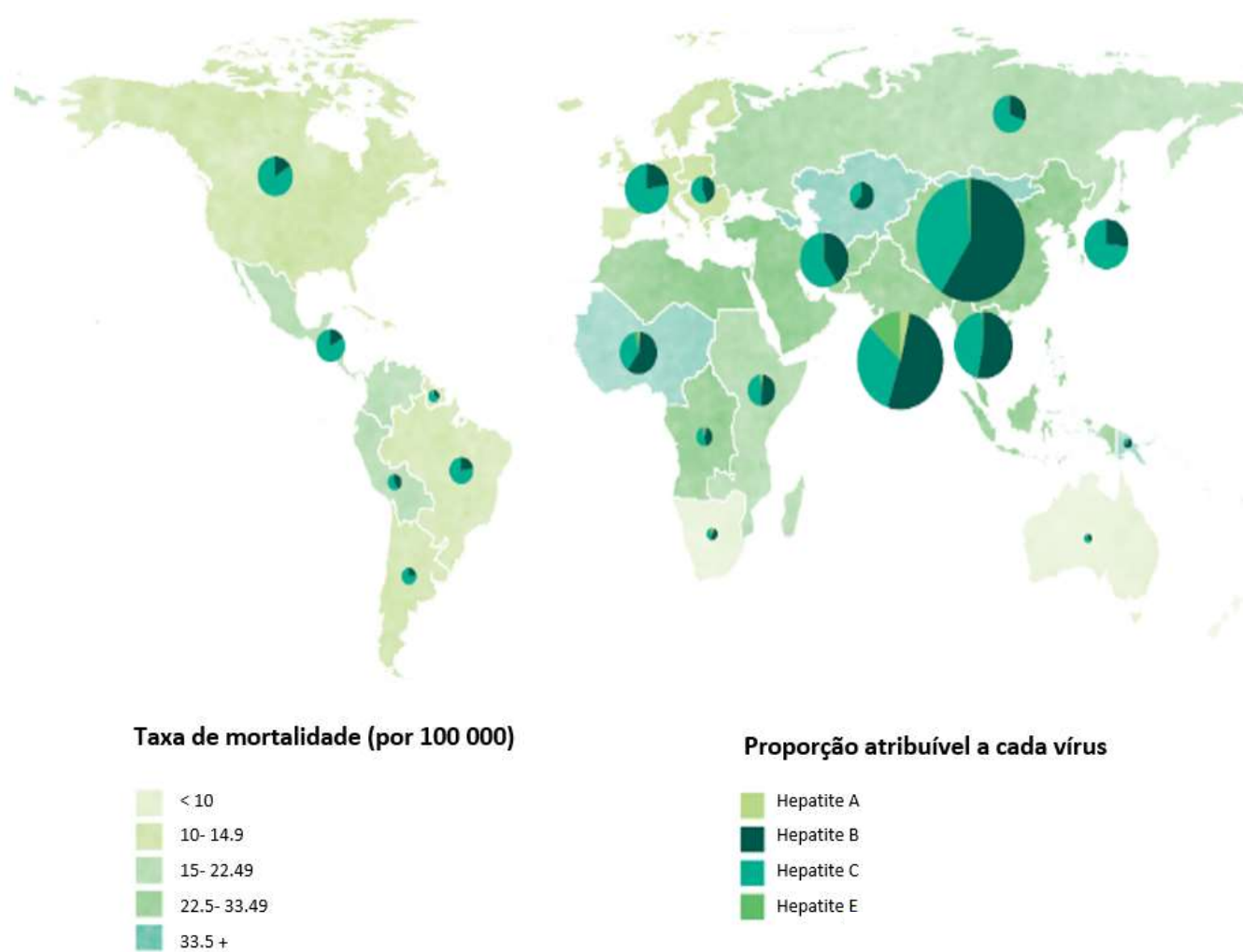
Desde 2000 que as hepatites virais são reconhecidas como uma das principais causas de morte. Em 2015, houve 1,34 milhões de mortes por hepatites virais, número comparável aos da tuberculose (1,37 milhões) e mais alto que os do HIV (1,06 milhões) ou que a malária (0,44 milhões) (DGS, 2019) (Figura 5 e Figura 6). Dessas mortes, cerca de 350 000 foram resultado de complicações por HCV (30%) (Figura 7). Entre as complicações de longo prazo da infecção por HCV, a cirrose é a responsável por mais mortes (cerca de 216 000) que o carcinoma hepatocelular (cerca de 141 000) (WHO, 2017). Enquanto os óbitos por Hepatite C continuam a aumentar, os do HIV têm vindo a diminuir. Isso reflete as ações realizadas pela saúde pública, que têm grandes campanhas contra o HIV e tratamentos gratuitos, enquanto que para a Hepatite C ainda não existe uma preocupação semelhante em grande parte do Mundo, além de ser uma doença assintomática e pouco divulgada (Ribas et al., 2018).

Estimativas internacionais afirmam que em Portugal, cerca de 900 a 1 200 pessoas por ano podem morrer devido a complicações da Hepatite C, como cirrose e CHC (Leite, 2014).

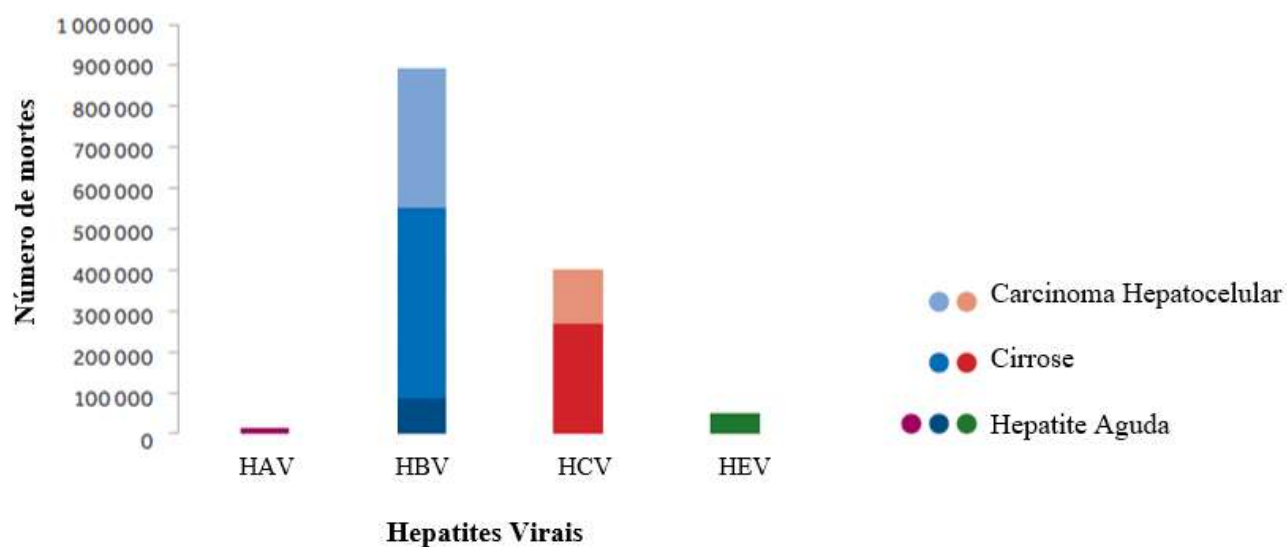
O tratamento da Hepatite C com a utilização dos Antivirais de Ação direta (AAD) pode evitar futuras mortes por infeções e a sua incidência pode ser reduzida ou mesmo erradicada com adequadas medidas de prevenção.



**Figura 5-** Número global estimado de mortes devido às Hepatites, HIV, malária e tuberculose, 2000-2015 (WHO, 2016b)



**Figura 6-** Distribuição Mundial das mortes por hepatites virais (WHO, 2016b)

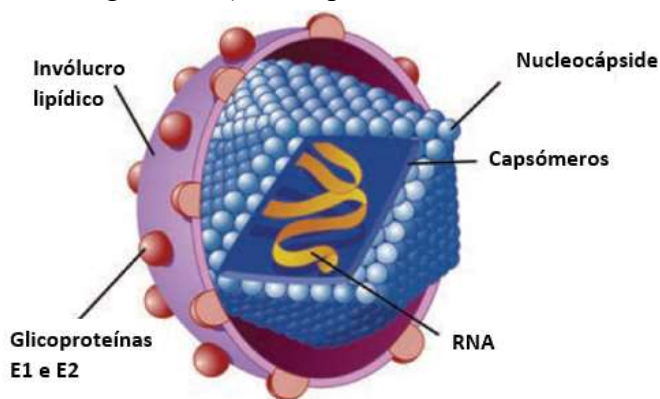


**Figura 7-** Número de mortes por tipo de vírus e de complicação (WHO, 2016c)

## 5. Estrutura Viral

O conhecimento das propriedades gerais do RNA viral e das proteínas do vírus da Hepatite C, permitiu o desenvolvimento de meios de diagnóstico e de tratamentos antivirais mais eficazes (Li & Lo, 2015).

Os estudos da estrutura do HCV ainda são bastante limitados, no entanto, há trabalhos que sugerem que o HCV tem um diâmetro entre 55 a 65 nm e que é composto por uma nucleocápside viral (que contém o RNA viral genômico) com aproximadamente 30 a 35 nm. A nucleocápside está rodeada por um escudo protetor de proteínas e ainda envolvida num invólucro lipídico de origem celular, onde as duas glicoproteínas do invólucro viral, E1 e E2, estão embutidas (Figura 8) (Zaja et al., 2019).



**Figura 8-** Estrutura Viral da Hepatite C (Le Guillou-Guillemette & Apace-Marchais, 2019)

### 5.1. Organização do Genoma

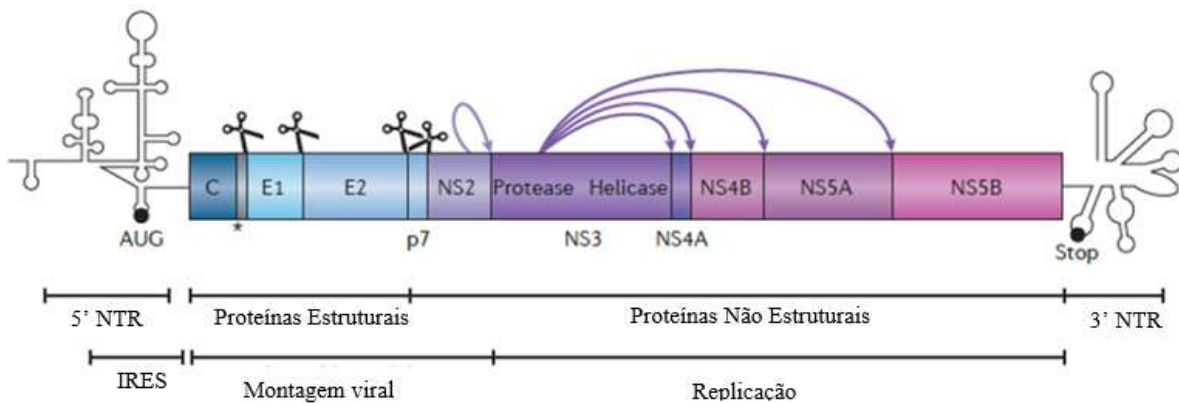
O genoma do HCV consiste numa molécula de RNA com, aproximadamente, 9,6 kb (dependendo do genótipo) de cadeia simples e com polaridade positiva (Le Guillou-Guillemette & Apace-Marchais, 2019).

O RNA genômico do HCV contém duas regiões não traduzidas (NTR ou UTR; também chamadas de regiões não codificadas), a 5' e 3', que apesar de não serem traduzidas em proteínas, são importantes para a tradução e replicação do RNA viral, respetivamente (Li & Lo, 2015). O 3' NTR contém aproximadamente 225 nucleótidos organizados em três secções e está envolvido, principalmente, na replicação do HCV (Oumaima, 2014). O 5'NTR possui aproximadamente 340 nucleótidos de comprimento com uma estrutura secundária complexa de quatro domínios distintos (I-IV). Os primeiros 125 nucleótidos, correspondem aos domínios 5' NTR I e II e demonstraram ser essenciais para a tradução do RNA viral. Os domínios II-IV contêm um IRES (*Internal ribosome entry sites*), que

forma um complexo de pré-iniciação por ligação direta com a subunidade ribossômica 40S para a tradução de uma proteína muito longa contendo cerca de 3.000 resíduos de aminoácidos (Li & Lo, 2015).

Entre estas duas regiões está um longo *open reading frame*, o ORF, que reúne as proteínas estruturais e não estruturais (Figura 9). A longa ORF contém sequências nucleotídicas relevantes para a regulação da replicação viral. Durante a replicação viral, a poliproteína traduzida é clivada por enzimas virais e celulares em proteínas individuais: três proteínas estruturais (proteína *core* e glicoproteínas 1 e 2), sete proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e a proteína adicional (Frameshi “F”). As proteínas estruturais são componentes essenciais dos viriões do HCV, enquanto as proteínas não estruturais não estão associadas aos viriões, mas estão envolvidas na replicação do RNA (Pol & Lagaye, 2019).

Em conjunto, estas proteínas contribuem para o ciclo de replicação do HCV: a ligação do vírus à célula, entrada e fusão, tradução do RNA do HCV e, por fim, montagem e liberação do vírus.



**Figura 9-** Organização do genoma do HCV (ORF) (Bartenschlager, Lohmann & Penin, 2013)

### **5.1.1. Proteínas Estruturais**

#### **5.1.1.1. Proteína Core**

A primeira proteína estrutural codificada pela ORF do HCV é a proteína *Core*, que participa na formação da nucleocápside viral, na montagem das partículas do HCV e ligação ao RNA viral. Além disso, outras investigações indicam que a proteína *Core* pode estar envolvida em muitas outras reações celulares, como sinalização celular, apoptose, metabolismo lipídico, carcinogênese e autofagia (Zaja et al., 2019).

Inicialmente, quando a proteína Core ainda contém uma sequência de sinal E1 no seu terminal C, é denominada por proteína Core imatura e é composta por 191 aminoácidos e um peso molecular de 23kd. Seguidamente, dá-se a clivagem desta sequência por um *cellular signal peptide peptidase* (SPP) originando a proteína Core madura, com um peso molecular de 21kd e constituída por 177 aa (Moradpour & Penin, 2013).

#### **5.1.1.2. Glicoproteínas do Invólucro (E1, E2)**

As glicoproteínas do invólucro, E1 (35 kd, 192 aa) e E2 (70 kd, 363 aa) estão localizadas nas células endoplasmáticas do RE e cumprem papéis importantes em diferentes etapas do ciclo de replicação do HCV (Zaja et al., 2019), tais como a adsorção do vírus nos recetores tetraspanina CD81 e na fusão do recetor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) do invólucro viral com a membrana plasmática da célula hospedeira e por fim, montagem da partícula infecciosa. Para cumprir essas funções, E1 e E2 provavelmente adotam conformações distintas e apropriadas ao momento do ciclo de replicação e de acordo com as interações com os recetores específicos (Moradpour & Penin, 2013).



## **5.1.2. Proteínas Não Estruturais**

### **5.1.2.1. p7**

O polipéptido p7 é uma proteína composta por 67 aa e 7 kd, que está localizada entre as regiões E2 e NS2 do genoma. Esta proteína da membrana está localizada no RE onde forma um canal iônico. Esta pequena proteína hidrofóbica não é essencial para a replicação do RNA uma vez que se replica com facilidade mesmo sem este gene. A função exata de p7 no ciclo de replicação do HCV ainda não é conhecida, no entanto, foi sugerido que desempenhe um papel essencial na montagem, formação e maturação dos vírus. A clivagem do p7 é mediada pelas peptidases de sinal no RE (Zaja et al., 2019).

### **5.1.2.2. NS2**

A proteína não estrutural 2 (NS2) é uma proteína catalítica de curta duração que perde a sua atividade de protease após a autoclivagem com o NS3 (Zaja et al., 2019). Esta protease, com um peso molecular de 23kd e 217 aa é necessária para a replicação do vírus, pois a clivagem do NS2 / NS3 é essencial para a libertação da proteína NS3 totalmente funcional (Moradpour & Penin, 2013).

Independentemente da sua clivagem com o NS3, o NS2 parece desempenhar um papel essencial na montagem do vírus infeccioso do HCV, devido a uma complexa rede de interações físicas com as proteínas virais estruturais e não estruturais, tais como as glicoproteínas E1 e E2 e o complexo NS3 / NS4A (Stapleford & Lindenbach, 2011).

### **5.1.2.3. NS3**

A proteína não estrutural 3 (631 aa) é uma proteína multifuncional de 70 kd que codifica uma serina protease (aa 1–180) e uma helicase (aa 181–631), que vai catalisando a ligação e desenrolando o genoma do RNA viral (Zaja et al., 2019). A serina protease só fica completa quando o cofator NS4A se junta à NS3. Estes desempenham um papel crítico no processamento do HCV, uma vez que são os responsáveis pela clivagem das restantes ligações a jusante da poliproteína do HCV entre o NS3 / NS4A, NS4A / NS4B, NS4B / NS5A e NS5A / NS5B (Kim & Chang, 2013).

A protease NS3/4A desempenha um papel essencial não apenas na replicação, mas também na persistência e patogénese do HCV, uma vez que a função da protease NS3 / NS4A é essencial para a virulência. Esta protease é um alvo para o desenvolvimento de moléculas antivirais (Moradpour & Penin, 2013).

### **5.1.2.4. NS4A**

A proteína não estrutural 4 do HCV (NS4A), com peso molecular de 8 kd e 54 aa é um polipéptido que funciona como um cofator da serina protease NS3. Além disso, esta pequena proteína está envolvida no direcionamento do NS3 para o RE, resultando num aumento significativo da estabilidade do NS3 (Oumaima, 2014).

### **5.1.2.5. NS4B**

O NS4B é uma proteína de membrana integral, com 27kd de peso molecular e 261 aa que compreende uma porção C-terminal, uma parte central com quatro segmentos transmembranares e uma porção N-terminal com duas hélices  $\alpha$  anfipáticas. Este carácter anfipático que direciona a proteína para o RE é crucial na replicação do HCV e, portanto, um alvo interessante para a investigação de terapêuticas ou vacinas contra o HCV (Moradpour & Penin, 2013).

#### **5.1.2.6. NS5A**

A proteína NS5A (56-58 kd; 447 aa) é composta por uma membrana N-terminal com três domínios. Os domínios 1 (D1, 36-213 aa) e 2 (D2, 250-342 aa) estão envolvidos principalmente na replicação do RNA, enquanto o domínio 3 (D3, 356- 447 aa) é essencial para a montagem e libertação viral (Moradpour & Penin, 2013). Para além das múltiplas funções, também mantém a célula hospedeira viva, permitindo assim que o vírus se continue a multiplicar, pois previne a apoptose mediada pelo *stress* oxidativo (Amako et al., 2013). A proteína NS5A não possui atividade enzimática, mas é essencial para a formação da teia membranosa, replicação do RNA e montagem dos viriões (Spengler, 2018).

#### **5.1.2.7. NS5B**

A proteína não estrutural 5B é uma polimerase de RNA dependente do RNA (RdRp) e é a principal responsável pela replicação do vírus (Oumaima, 2014). A NS5B tem um peso molecular de 68 kDa e cerca de 591 aa (Moradpour & Penin, 2013).

Durante a replicação do RNA do HCV, o NS5B utiliza o RNA genómico de cadeia negativa como modelo para a formação do RNA complementar de cadeia positiva (Zaja et al., 2019). Comparado com outras RdRps, o NS5B possui uma conformação bastante fechada no centro. Esta estrutura única torna a polimerase NS5B do HCV um alvo importante para o desenvolvimento de fármacos antivirais (Bartenschlager et al., 2013).

#### **5.1.2.8. Proteína F**

Para além das dez proteínas derivadas da longa ORF do HCV, foi descrita a produção de outra proteína, a proteína F, também denominada por ARF (*Alternate Reading Frame*) ou “Proteína principal + 1” (Oumaima, 2014). O comprimento da ARF varia de 126 a 161

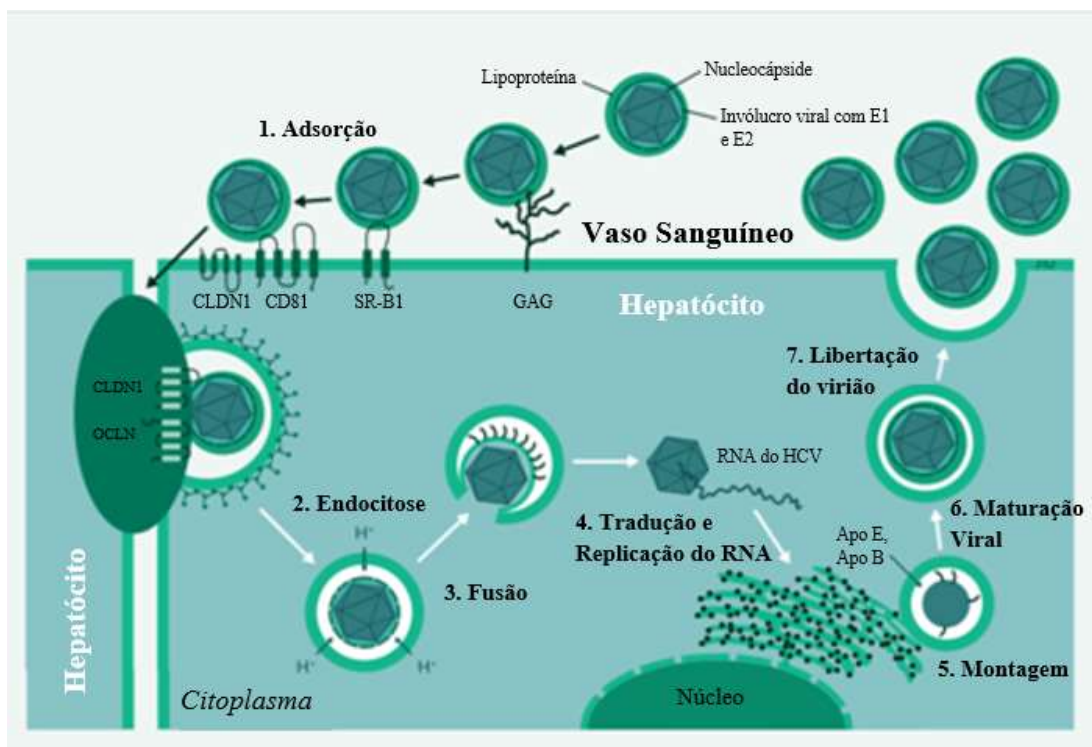
aa, dependendo do genótipo correspondente. Estudos *in vitro* demonstraram que esta é uma proteína de vida curta (aproximadamente, 10 minutos). As funções da ARF no ciclo de replicação ainda são desconhecidas e precisam de ser esclarecidas (Roussel et al., 2003).

## 6. Ciclo de Replicação

O hospedeiro natural da infecção por HCV é o ser humano e as principais células hospedeiras que suportam a infecção e a replicação do HCV são as células hospedeiras do fígado (i.e. os hepatócitos). Este vírus pode entrar no organismo humano por diversas vias de transmissão, como por exemplo, transmissão por sangue ou derivados do sangue (a forma mais comum), transmissão sexual e transmissão vertical. Apesar do HCV infectar as células alvo, proliferar dentro delas e depois ser libertado no espaço extracelular, este não prejudica a integridade celular (Gerold & Pietschmann, 2014).

O ciclo de replicação do HCV é parcialmente entendido, uma vez que existe uma dificuldade em estabelecer um modelo de replicação *in vitro* devido à complexa rede de moléculas na superfície celular durante a entrada viral. No entanto, estudos pressupõem que os processos de replicação sejam semelhante aos de outros vírus RNA de cadeia simples e polaridade positiva (Dustin, Bartolini, Capobianchi & Pistello, 2016).

De uma forma geral, o ciclo de replicação do HCV pode ser dividido em quatro etapas: adsorção e entrada viral; tradução e processamento de poliproteínas; replicação do RNA; e por fim, montagem e libertação de novas partículas de HCV (Figura 10).



**Figura 10-** Ciclo de replicação do vírus da Hepatite C (Mauss, Berg, Rockstroh, Wedemeyer & Sarrazin, 2020)

## **6.1.Adsorção e Entrada Viral**

A adsorção do HCV para a célula alvo do hospedeiro é o primeiro passo da entrada viral e começa com a interação/ligação de uma partícula vírica aos seus recetores específicos nos hepatócitos (Li & Lo, 2015).

Esta interação do HCV aos hepatócitos é um processo de múltiplas etapas, pois inclui a ligação, entrada e fusão do HCV, e é bastante complexo, uma vez que para além de ocorrer de maneira dependente do pH e da clatrina, também envolve a coordenação de muitos recetores e fatores do hospedeiro (Oumaima, 2014).

Sendo assim, durante uma infeção primária, as partículas do HCV associam-se às lipoproteínas VLDL (*very-low-density lipoprotein*) ou LDL (*low-density lipoprotein*), que contêm componentes de apolipoproteínas (Apo) B, E e C (Zeisel, Felmlee & Baumert, 2013) e são transportadas pela corrente sanguínea até ao fígado. Chegando aos hepatócitos, acredita-se que a ligação ao HCV seja iniciada pela interação da ApoE, (que está associada ao vírus) ou da glicoproteína viral E2 com os fatores de fixação e recetores presentes na superfície das células hospedeiras, mais concretamente, os recetores SRB1, CD81, CLDN1 e OCLN (Alazard-Dany, Denolly, Boson & Cosset, 2019).

Após a ligação do HCV aos diferentes recetores da membrana do hospedeiro, este entra na célula de maneira dependente do pH e da clatrina (Kim & Chang, 2013). Presume-se que o ambiente ácido dentro dos endossomas desencadeie a fusão do invólucro viral mediada pelas glicoproteínas E1-E2 com a membrana do endossoma, libertando assim o genoma do HCV para o citoplasma (Alazard-Dany et al., 2019). Esse é o último passo da entrada do HCV.

## **6.2. Processo de Tradução**

Como resultado da fusão do invólucro viral e da membrana endossômica, o RNA genômico do HCV é libertado no citoplasma dos hepatócitos, iniciando-se assim, a tradução.

O HCV, como muitos outros vírus, dependem de vários fatores das células hospedeiras para que aconteça a tradução, uma vez que não possui mecanismos de tradução próprios. Esta falta inerente, origina uma competição entre o RNAm do hospedeiro e o RNA viral para a utilização dos processos da célula hospedeira. Em resposta a esta competição, os vírus utilizam um local de entrada interno ribossomal, também denominada IRES, que é um mecanismo que lhes confere uma vantagem relativamente ao hospedeiro, ocorre assim, a ligação ao ribossoma e início da sua tradução (Dubuisson & Cosset, 2014).

O genoma do RNA é traduzido no RE pelos ribossomas dando origem a uma poliproteína precursora única, com cerca de 3000 resíduos de aminoácidos (Dustin et al., 2016). A poliproteína é então clivada por pelo menos, duas proteases celulares (SP e SPP) e por duas proteases virais (NS2 / NS3 e NS3/4A) nas dez proteínas estruturais e não estruturais do HCV (E1, E2, *core*, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Gerold & Pietschmann, 2014).

### **6.3.Replicação do RNA**

Durante ou logo após o processamento da poliproteína, forma-se o complexo de replicação do HCV. Este é pouco conhecido, mas presumivelmente a replicação ocorre num compartimento com vesículas de dupla membrana, a chamada “teia membranosa”, que é induzida pelo vírus (Gerold & Pietschmann, 2014).

Este complexo de replicação do RNA, para além de ser composto por RNA genómico e gotículas lipídicas (estruturas ricas em lípidos) também é composto por proteínas não estruturais do HVC (NS3 a NS5B) (Li & Lo, 2015).

O primeiro passo da replicação é a síntese do RNA de cadeia negativa, que seguidamente serve de molde para a replicação do RNA HCV de cadeia positiva. Este processo é catalisado por uma enzima chave, o NS5B, uma polimerase de RNA dependente do RNA (Alazard-Dany et al., 2019).

O RNA de cadeia simples e polaridade positiva assim formado é em seguida traduzido com o objetivo de produzir novas proteínas virais, ou servir como molde para a posterior replicação de RNA, ou para serem montados novos viriões infecciosos (Zaja et al., 2019).



## **6.4.Montagem e Libertação**

Apesar do processo de montagem e libertação do HCV não estar totalmente compreendido, é nesta etapa que ocorre a formação das novas partículas virais infecciosas, através da organização das proteínas virais estruturais e do RNA genómico do HCV (Bartenschlager et al., 2013).

A montagem viral é um procedimento que ocorre no RE e que está intimamente ligada ao metabolismo lipídico, ou seja, a montagem dos novos vírus é desencadeada num ambiente membranoso e rico em lípidos (Alazard-Dany et al., 2019).

Por este motivo, os viriões são lipoviropartículas com uma composição lipídica que se assemelha a VLDL e LDL com apoE e / ou apoB associadas, e que são essenciais para a montagem e secreção do vírus infeccioso (Kim & Chang, 2013).

Quando os novos viriões infecciosos do HCV são secretados por exocitose a partir da membrana plasmática, estes ficam livres da célula hospedeira através da participação da proteína NS5A (Zaja et al., 2019). Com a libertação das lipoviropartículas infecciosas do HCV na corrente sanguínea, o ciclo de replicação do HCV está concluído.

## **7. Vias de Transmissão**

O HCV é maioritariamente transmitido através do sangue ou de fluídos corporais, por isso, qualquer procedimento ou atividade que envolva a exposição ao sangue contaminado (mesmo uma pequena quantidade) pode ser suficiente para transmitir o vírus e, consequentemente, levar à infecção pelo HCV (Wilkins, Akhtar, Gititu, Jalluri & Ramirez, 2015) .

A maioria dos doentes com infecção pelo HCV foi infetada por exposição percutânea direta ao sangue ou produtos sanguíneos contaminados com o vírus devido, por exemplo, a um corte, ferida ou utilização de drogas injetáveis (Zaja et al., 2019). A partilha de agulhas e seringas, não esterilizadas ou inadequadamente esterilizadas são a principal causa das novas infeções no Mundo Ocidental. No entanto, também existe um número considerável de procedimentos, quer sejam estéticos, culturais ou religiosos, que têm uma elevada exposição ao sangue, tais como: tatuagens; *piercing*; instrumentos cirúrgicos; circuncisão e acupuntura (Ribas et al., 2018).

A transmissão por transfusão sanguínea e hemoderivados está praticamente extinta desde o início dos anos 90 devido à triagem dos doadores de sangue para HCV (cerca de 0,001% por unidade de sangue) (Martins, Narciso- Schiavon & Schiavon, 2011).

A transmissão do HCV também pode ocorrer por transmissão vertical ou exposição ocupacional. A transmissão vertical do HCV só ocorre em mulheres que são positivas para HCV com RNA detetável, ou seja com hepatite ativa, sendo o risco de transmissão neste cenário, relativamente baixo (em média, menos de 5% dos bebés nascidos são infetados) (Martins et al., 2011). Em relação à amamentação, esta é considerada segura, uma vez que para o vírus ser transmitido duas situações teriam que acontecer em simultâneo: a existência de feridas nos mamilos da mãe e cortes na boca da criança (Mysore & Leung, 2018). A exposição ocupacional pode conduzir à transmissão do HCV em profissionais de saúde, sendo a principal causa a lesão percutânea resultante da exposição ao sangue por picadas de agulhas infetadas (Kessler & Jimenez, 2018).

A transmissão sexual é possível, mas pouco frequente, e ocorre principalmente em adolescentes, devido a comportamentos sexuais de alto risco, tais como elevado número de parceiros sexuais, histórico de doenças sexualmente transmissíveis e não utilização de preservativo (Mysore & Leung, 2018).

## 8. Profilaxia/ Prevenção

A Hepatite C é uma doença contagiosa, por isso, todos os indivíduos que estejam infectados com o vírus são potenciais transmissores e devem ser considerados como tal. Deste modo, a melhor maneira de impedir a transmissão da Hepatite C é evitando comportamentos de risco, ou seja, promovendo a sua prevenção. As ações de prevenção e o controlo da Hepatite C dependem da distribuição mundial da infeção e dos seus fatores de risco e da progressão da doença (Martins et al., 2011).

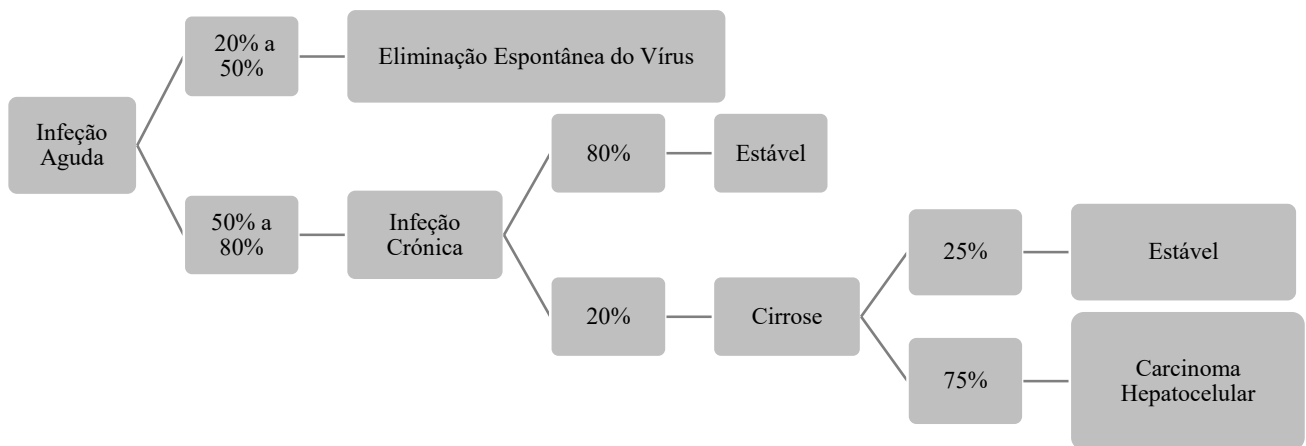
Atualmente, não existe nenhuma vacina contra a infeção pelo vírus da Hepatite C e os cientistas acreditam que a probabilidade de se desenvolver uma no futuro próximo é reduzida. Sendo assim, a maior forma de prevenção é através da educação em e para a saúde (Ribas et al., 2018):

- Não partilhar agulhas, seringas ou outros utensílios para administração de medicamentos, realização de *piercings* ou tatuagens;
- Praticar sexo seguro (usar preservativo), especialmente se não tiver um parceiro fixo;
- Falar com o médico se tiver sintomas da doença;
- Fazer análises ao sangue com regularidade ou se tiver sintomas relacionados com esta doença;
- Não partilhar objetos de higiene pessoal (tais como, escova de dentes e lâminas de barbear) ou outros objetos que possam estar contaminados com sangue;

Os profissionais de saúde também têm um papel importante na redução da transmissão da Hepatite C, pois devem ser usadas práticas clínicas seguras, como utilizar exclusivamente, material esterilizado e luvas descartáveis (Costa, Marques & Capela, 2017).

## 9. História Natural da Infecção HCV

A Hepatite C pode apresentar diferentes formas de evolução: infecção aguda e infecção crônica (Figura 11). A infecção aguda acontece após a entrada do vírus no organismo. Durante esta fase, 20% dos portadores conseguem eliminar o vírus de forma espontânea e sem precisar de qualquer terapêutica. A evolução para a Hepatite C crônica ocorre quando seis meses após infecção o RNA do HCV permanece no sangue e acontece em cerca de 75% a 85% dos indivíduos infectados. Se não forem tratados, 20% dos doentes desenvolverão cirrose hepática e uma fração desses (1 a 5%) evoluirá para carcinoma hepatocelular- as consequências mais graves e comuns da infecção HCV crônica (Wilkins et al., 2015).



**Figura 11-** História Natural da infecção pelo vírus da Hepatite C (Wilkins et al., 2015)

### **9.1. Hepatite C Aguda**

A Hepatite C Aguda é uma infecção viral do fígado que pode durar até 6 meses após a exposição. Em 20% dos casos o HCV é eliminado espontaneamente, enquanto que os restantes desenvolvem infecção crónica por HCV (Gardenier & Olson, 2019).

Neste tempo, a maioria dos doentes recém-infetados será assintomático (70-90%) e terá um percurso clinicamente ligeiro, inespecífico ou intermitente, o que dificulta o diagnóstico da infecção aguda pelo HCV, tal como perda de apetite, dor abdominal, fadiga e icterícia (Zaja et al., 2019). A icterícia como característica clínica da Hepatite C Aguda estará presente em menos de 25% dos doentes infetados (Wilkins et al., 2015).

A maioria dos sintomas descritos são inespecíficos e comuns a outras infeções virais, por isso, o seu diagnóstico é muito difícil nesta fase (Costa et al., 2017).

Em termos de dados laboratoriais, a Hepatite C Aguda é marcada pela deteção de RNA do HCV numa amostra de sangue do doente, que poderá ser positivo desde alguns dias a oito semanas após a infeção, seguido de elevados níveis séricos de enzimas de função hepática, como Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST). As aminotransferases aumentam aproximadamente 6 a 12 semanas após a exposição. A elevação das Alanina Aminotransferase varia consideravelmente entre os indivíduos, mas tende a ser mais 10 a 30 vezes o limite superior do valor considerado normal (normalmente em torno de 800 U / L). Se houver suspeita de infeção aguda, está recomendado o teste de RNA do HCV, pois os anticorpos podem ainda não ser detetáveis (Mayberry & Lee, 2019). O aparecimento de anticorpos detetáveis contra o HCV é tardio, variando de 3 a 15 semanas após a infeção, embora em alguns doentes possa ainda demorar mais tempo (Oumaima, 2014).

## **9.2.Hepatite C Crónica**

Uma vez iniciado o período de infeciosidade crónica, a resolução espontânea é rara. Não está claro por que é que o HCV pode evoluir para infeção crónica, mas a diversidade genética do vírus e a sua rápida taxa de mutação podem permitir que escape ao reconhecimento imunológico (Thomas et al., 2009).

A maioria dos doentes com infeção crónica apresenta um estado assintomático e não apresenta sinais específicos nem sintomas que indiquem que é Hepatite C, por isso inúmeras vezes acaba por ser diagnosticada acidentalmente (durante exame de rotina) (Gardenier & Olson, 2019). A queixa mais frequente é fadiga e as manifestações menos comuns são o desconforto abdominal, náuseas, fraqueza, mialgia, artralgia e perda de peso. Todos esses sintomas são inespecíficos e não refletem a atividade da doença ou a gravidade da lesão hepática. Muitas vezes, os sintomas podem ser causados por doenças subjacentes, e pode ser difícil distinguir entre as possíveis diferentes causas (Wilkins et al., 2015).

A fibrose hepática aparece em cerca de 15 a 30% dos doentes e é considerada como um processo de cicatrização do fígado em resposta aos ataques do vírus. Seguidamente, esta pode evoluir para complicações hepáticas como cirrose descompensada (20 a 33%) e carcinoma hepatocelular (aproximadamente 2% no período de 10 a 20 anos) (Costa et al., 2017). A necessidade de transplante hepático ou morte também são consequências a longo prazo da Hepatite C Crónica. Geralmente a sobrevida não é prejudicada até que a cirrose se desenvolve (Wilkins et al., 2015).

Os níveis das Aminotransferases podem variar consideravelmente ao longo da história natural da Hepatite C crónica. A maioria dos doentes tem pequenos aumentos das Aminotransferase, entre duas a quatro vezes o limite superior normal, raramente excedendo os 200 IU /L. As elevações de 10 vezes o limite normal são muito raras (Mayberry & Lee, 2019).

A quantificação do RNA não foi associada ao grau de dano hepático. A probabilidade de desenvolver cirrose e outras complicações aumentam com o envelhecimento do doente cronicamente infetado.

### 9.2.1. Cirrose

O desenvolvimento da cirrose é um marco importante na história natural da infecção por HCV. Depois da fibrose hepática progredir para cirrose, pode implicar diminuição da função hepática. Aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos infectados cronicamente desenvolvem cirrose durante um período de 20 a 30 anos (Mayberry & Lee, 2019).

Uma vez que a cirrose se desenvolve, os doentes correm risco de descompensação. A descompensação hepática pode ocorrer de várias formas, tais como as enunciadas a seguir, mas não exclusivamente: varizes no esôfago, hepatomegália, ascites, ginecomastia, infertilidade e anovulação, angiomas de aranha e eritema palmar. A cirrose também se reflete nos valores laboratoriais típicos, incluindo pancitopenia, bilirrubina aumentada e hiponatremia (Bragg, Cowl & Manlove, 2017).

A ocorrência de qualquer uma dessas complicações anuncia uma diminuição significativa na esperança média de vida. Em doentes com cirrose sem complicações, a sobrevida de 5 anos quase diminui de 90% para aproximadamente 50%, uma vez que pode ocorrer descompensação hepática (Mayberry & Lee, 2019).

Após a progressão para cirrose, há um risco anual entre 3 a 5% para desenvolver cancro hepático (Spengler, 2018).

Nos doentes com cirrose, o modelo MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) e o modelo *Child-Pugh* são usados para classificar a gravidade da doença e descrever o prognóstico. O modelo MELD é usado especialmente para estimar a gravidade da doença relativa e a sobrevida provável de doentes aguardando transplante hepático. É calculado como: Pontuação MELD =  $10 \times (0,957 \times \ln(\text{creatinina})) + (0,378 \times \ln(\text{bilirrubina})) + (1,12 \times \ln(\text{INR})) + 6,43$  (Mauss et al., 2020).

O modelo *Child-Pugh* (Tabela 2) permite classificar a cirrose através da pontuação total obtida: entre 5 a 6 é considerada uma classificação “A” e revela uma cirrose bem compensada; entre 7–9 é uma classificação B, que já tem um compromisso funcional significativo; e entre 10-15 é uma classificação C, onde o doente já apresenta uma cirrose descompensada. Estas pontuações estão relacionadas com a sobrevida do doente em um e dois anos (classificação A: 100 e 85%; classificação B: 80 e 60 %; classificação C: 45 e 35 %) (Mauss et al., 2020).

**Tabela 2-** Classificação da gravidade da doença hepática pelo modelo *Child-Pugh* (Mauss et al., 2020).

	Pontos atribuídos		
	1	2	3
<b>Ascites</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Bilirubina, mg/dL</b>	<2	2-3	> 3
<b>Albumina, g/dL</b>	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
<b>Tempo de Protrombina</b>			
- Segundos acima do controlo	<4	4 – 6	>6
- INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
<b>Encefalopatia</b>	Nenhum	Nível 1 - 2	Nível 3 - 4

### 9.2.2. Carcinoma Hepatocelular

O CHC, também denominado por carcinoma hepatocelular, é a neoplasia maligna hepática mais comum e uma das principais causas de morte relacionada com o cancro (Gardenier & Olson, 2019). Este é desenvolvido principalmente em doentes com cirrose e existe uma relação linear entre o número de anos após ter sido diagnosticada a Hepatite C crónica e o risco de desenvolver CHC: após 3 e 5 anos de infeção crónica por Hepatite C, aproximadamente 2% e 6-7% terão CHC, respetivamente (Oumaima, 2014).

Infelizmente, não há sintomas patogénicos ou mesmo específicos da presença de CHC e por isso, frequentemente levam ao diagnóstico tardio do CHC, no qual nenhum tratamento disponível pode aumentar a sobrevida. Os únicos tratamentos disponíveis para o CHC são a ressecção cirúrgica e transplante hepático (Bragg et al., 2017).



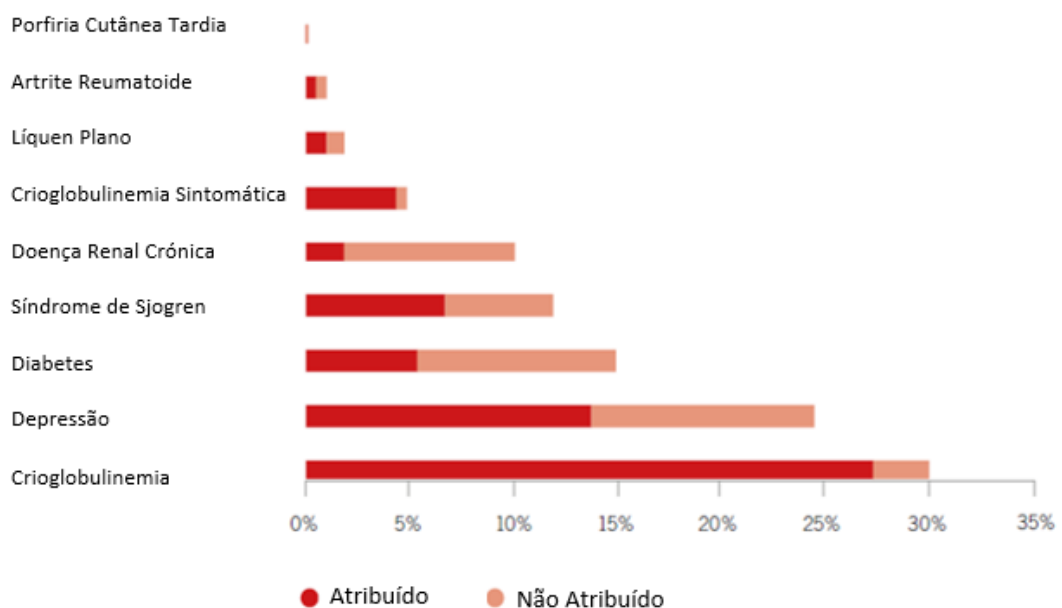
### 9.3. Manifestações Extra-Hepáticas

Embora a Hepatite C afete principalmente o fígado, estima-se que 40% a 74% dos doentes com HCV desenvolvam manifestações extra-hepáticas durante a progressão da sua doença. Por estes motivos, esta deve ser considerada como uma doença sistêmica, uma vez que leva também, ao desenvolvimento de fenómenos imunológicos, autoimunes e virais em todo o corpo. Estas manifestações extra-hepáticas acarretam um aumento do custo de tratamento e, conseqüentemente, um aumento dos custos gerais com a saúde (Bragg et al., 2017).

Há uma grande variedade de manifestações extra-hepáticas descritas como associadas ao HCV (Fouchard-Hubert, 2019):

- Manifestações hematológicas (crioglobulinemia, linfoma);
- Distúrbios autoimunes e psicológicos (ansiedade, depressão).;
- Doença renal (glomerulonefrite);
- Doença dermatológica;
- Diabetes *mellitus*;

Entre as pessoas infetadas pelo HCV, as três comorbilidades mais comuns são a depressão (24%), diabetes *mellitus* (15%) e doença renal crônica (10%) (Figura 12). O sucesso do tratamento parece melhorar muitas manifestações sistêmicas e, em além disso diminui a mortalidade (WHO, 2018a).



**Figura 12-** Prevalência das comorbilidades nas pessoas infetadas com o vírus da Hepatite C (WHO, 2018a).

#### **9.4.Fatores que Influenciam a Progressão da Doença**

É muito difícil prever o percurso individual de cada infectado HCV devido aos muitos fatores que influenciam a evolução da doença, tais como fatores do hospedeiro, a via de transmissão do vírus e fatores virais (Oumaima, 2014). Os clínicos devem procurar identificar esses fatores e aconselhar os doentes a melhorar os fatores modificáveis para limitar a progressão da doença (Lingala & Ghany, 2015).

No entanto, atualmente a melhor maneira de retardar a fibrose hepática e o risco de descompensação hepática é curar, através da terapêutica, a infecção por HCV. Os novos antivirais de ação direta (AAD), com alta eficácia e perfis de segurança muito favoráveis, são os responsáveis pelo sucesso do controlo da infecção HCV e é através da sua utilização que se pretende alcançar a erradicação desta infecção (World Health Organization, 2018b).

##### - Fatores do hospedeiro:

**Idade:** A aquisição da infecção pelo HCV em doentes mais velhos pode estar associada a uma progressão mais rápida da lesão hepática (Kenny-Walsh, 1999);

**Género:** As mulheres têm uma taxa mais alta de resolução espontânea, menor taxa de progressão da doença e de mortalidade por doença hepática (Yamakawa, Sata, Suzuki, Noguchi & Tanikawa, 1996);

**Origem étnica:** A progressão da doença parece ser mais lenta e as alterações na histologia hepática são menos graves nos afro-americanos (Sterling et al., 2004);

**Genética:** Polimorfismos genéticos de certos genes podem influenciar a taxa de progressão da fibrose (Jonsson, Purdie, Clouston & Power, 2008).

##### - Fatores virais:

**Coinfecção com o HBV:** Vários estudos demonstraram que doentes coinfectados com HBV estão em risco substancialmente maior de cirrose, CHC e mortalidade do que doentes mono infectados por HCV (Lingala & Ghany, 2015);

**Coinfecção com o HIV:** A progressão da doença hepática em doentes crónicos com hepatite C é claramente acelerada em doentes HIV positivos (Mariné-Barjoan et al., 2004).

- Fatores Ambientais

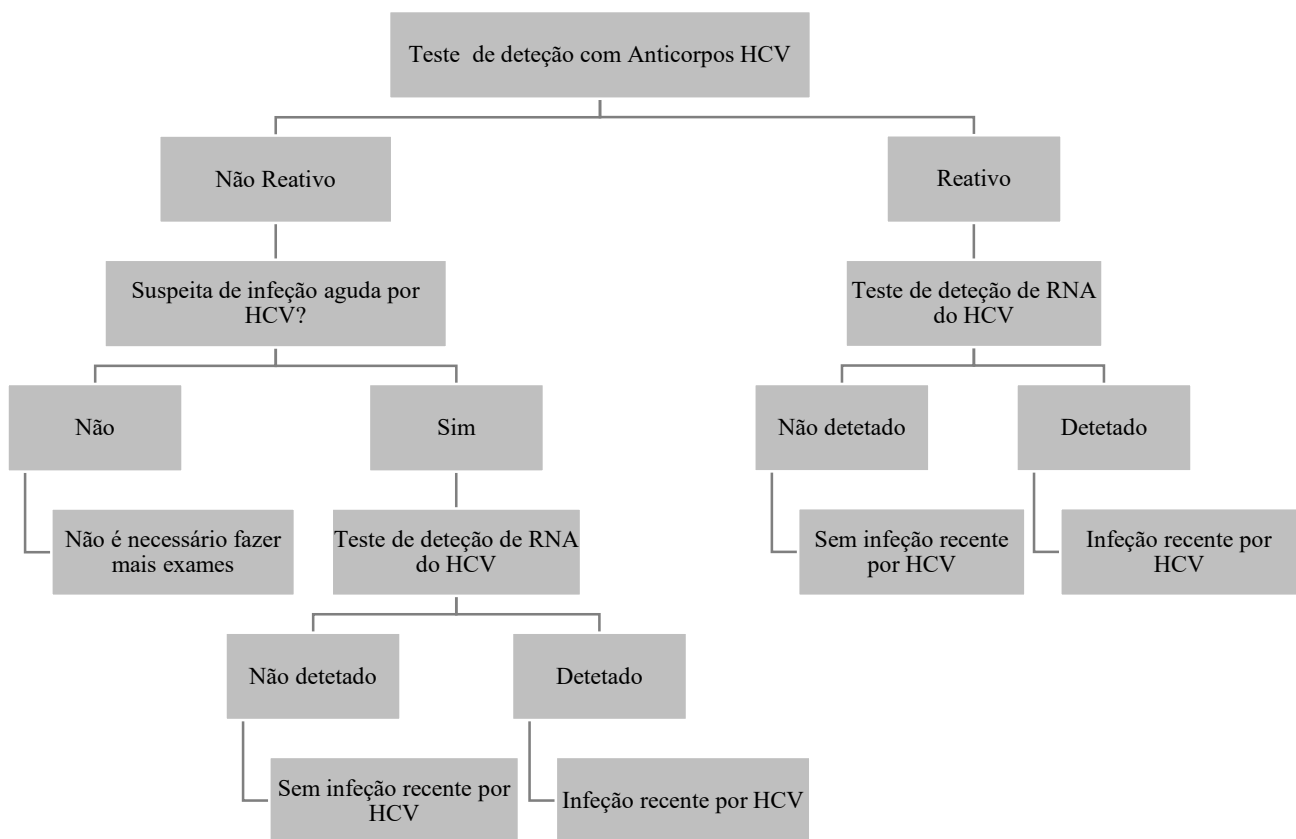
**Obesidade:** IMC superior a 30 kg / m<sup>2</sup> é um fator de risco para a rápida progressão da fibrose e desenvolvimento de cirrose (Lingala & Ghany, 2015);

**Álcool:** aumenta a replicação do HCV, provoca uma evolução mais rápida da fibrose hepática e maior frequência de cirrose e incidência de CHC (Lingala & Ghany, 2015).

## 10.Tratamento Não Farmacológico da Hepatite C

Após diagnóstico da presença de HCV, um dos primeiros passos para a cura, ou essencial para ajudar a controlar ou reduzir as complicações relacionadas com o HCV, é o tratamento não farmacológico. Este tratamento está relacionado com as mudanças no estilo de vida, tais como evitar o consumo de álcool, uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico regularmente (diminui o risco de doença hepática gordurosa não alcoólica). A cessação do uso do tabaco também deve ser encorajado uma vez que pode contribuir para a evolução da doença (Bragg et al., 2017).

Por fim, mas igualmente importante, qualquer pessoa diagnosticada com Hepatite C (Figura 13) deve ser informada sobre a infecção HCV, como minimizar os riscos de transmissão, maneiras de prevenir mais danos hepáticos e aconselhamento psicológico, se desejado (Wilkins et al., 2015).



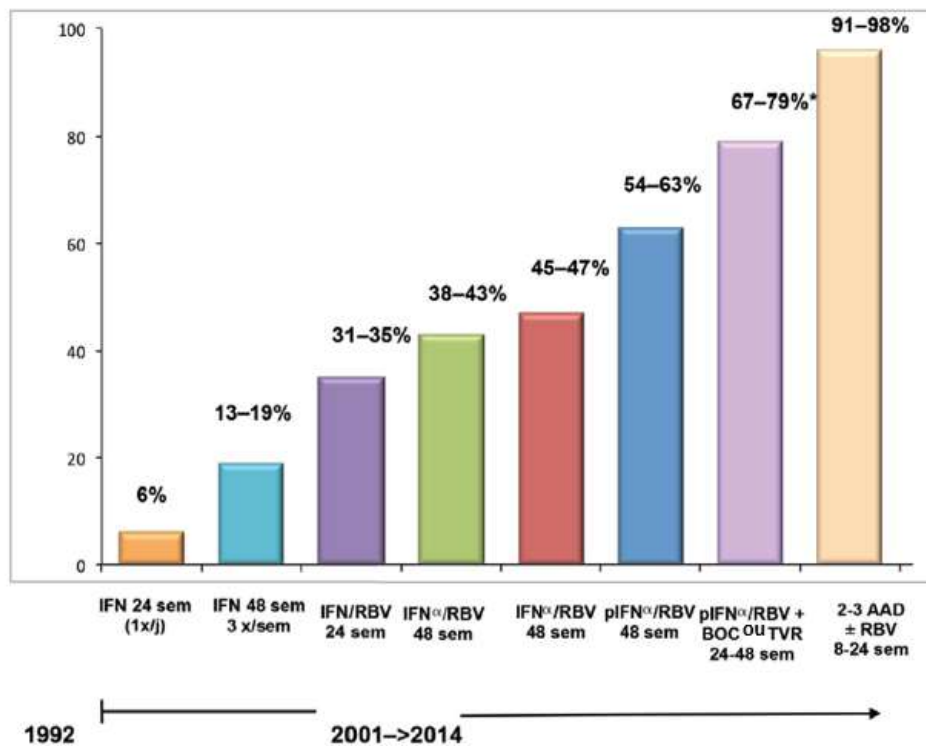
**Figura 13-** Algoritmo de diagnóstico da infecção por HCV (Wilkins et al., 2015).

## **11.Tratamento Farmacológico da Hepatite C**

Uma vez detetada carga viral positiva para infecção por HCV, um regime de tratamento farmacológico pode ser selecionado e seguidamente, iniciado (Gardenier & Olson, 2019). Todos os doentes infetados devem receber a melhor terapêutica antiviral (incluindo os que já receberam tratamento prévio ou que foram reinfectados) e deve ser considerado de alta prioridade nos doentes com fibrose significativa, manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas, com recorrência de HCV após transplante hepático, com comorbilidades concomitantes (por exemplo, coinfeção com HBV e diabetes) e doentes com alto risco de transmissão (EASL, 2020). Todos os doentes devem ser educados sobre as dosagens, a importância da adesão, a administração de doses perdidas e efeitos adversos (Gardenier & Olson, 2019).

O tratamento farmacológico tem como objetivo principal, erradicar o vírus através da Resposta Viroológica Sustentada (RVS) e, deste modo, impedir uma maior deterioração hepática e a morte do doente (Costa et al., 2017). Esta RVS permite a medição do sucesso do tratamento antiviral, e é obtida quando o RNA do HCV no soro ou no plasma permanece indetetável às 12 semanas (RVS12) ou às 24 semanas (RVS24) após a conclusão do tratamento. Desde o início da utilização do primeiro medicamento para a infecção pelo vírus da Hepatite C as taxas de RVS aumentaram de 5-20% com o Interferão Peguilado (IFN-PEG) em monoterapia, para 40 a 50% com a combinação de IFN-PEG + RBV (Ribavirina), para atualmente estar perto dos 100% com os Antivirais de Ação Direta (AAD) (Figura 14) (Mauss et al., 2020). Quando os doentes atingem a RVS têm uma probabilidade muito baixa de recaída tardia (menos de 0,2 %) (EASL, 2020) e a cura induzida pelo tratamento não protege da reinfeção viral (Zaja et al., 2019)

### Resposta Virológica Sustentada (%)



**Figura 14-** Evolução da terapêutica do HCV (Serfaty, 2017)

A modelagem matemática prevê que um aumento na RVS pelos novos AAD e um aumento na adesão ao tratamento resultarão nos objetivos secundários do tratamento do HCV: redução das manifestações hepáticas, extra-hepáticas e das complicações clínicas; redução das mortes relacionadas com o fígado; redução da necessidade de transplante hepático; e por fim, diminuição do risco de transmissão no futuro e a sua prevalência (EASL, 2020). De acordo com Spengler (2018), mais de 90% dos infectados com HCV podem ser curados e obter uma RVS com o tratamento adequado.

### **11.1. Evolução do Tratamento da Hepatite C**

O tratamento da Hepatite C têm vindo a sofrer alterações mais significativas nos últimos anos, mas a verdade, é que a evolução deste começou na década de 80, quando o primeiro medicamento foi utilizado, o Interferão (IFN). Este IFN levou a uma normalização das Aminotransferases e a uma melhoria da histologia hepática em alguns pacientes, mas a uma RVS muito baixa. No final dos anos 90, dá-se início às combinações de medicamentos quando a Ribavirina (análogo nucleosídeo) foi adicionada ao regime de IFN. Este novo regime (IFN+ RBV) melhorou a RVS, no entanto estava muitas vezes associado a anemia e enfarte agudo do miocárdio (Mauss et al., 2020).

Posteriormente, foi desenvolvido o IFN com acréscimo de uma molécula de polietilenoglicol (INF-PEG), que melhorou a farmacocinética do IFN, permitindo intervalos de dosagens mais convenientes e melhores resultados de RVS (Mauss et al., 2020).

Em 2011 foram aprovados os primeiros Antivirais de Ação Direta, o Boceprevir (BOC) e a Telaprevir (TLV), ambos inibidores seletivos de protease (IP). Estes melhoraram as taxas de RVS, no entanto, requeriam a combinação PEG-IFN + RBV porque a monoterapia causava resistência. Tanto o TLV como o BOC tinham de ser administrado pelo menos 2 a 3 vezes ao dia e estavam associados a efeitos adversos graves, principalmente anemia (Costa et al., 2017).

Em 2014, novos AAD foram aprovados. O Simeprevir (SMV) foi o primeiro IP administrado uma vez ao dia. O PEG-IFN + RBV + SMV não foi uma grande melhoria em relação às terapêuticas anteriores, no entanto, mais doentes conseguiram uma resposta precoce ao tratamento, com uma duração mais curta (24 semanas) e com menos efeitos adversos, em comparação com os primeiros IPs (Mauss et al., 2020).

O Sofosbuvir (SOF) (Sovaldi®) foi o primeiro inibidor da polimerase NS5B disponível uma vez ao dia e com RVS de 89%. A combinação de SOF com os inibidores de NS5A, Daclatasvir (DCV, Daklinza®) ou Ledipasvir (LDV, Harvoni®), foram as primeiras terapêuticas de combinação livre de PEG-IFN que mostraram uma RVS > 90%. É importante ressaltar que a combinação SOF + DCV e SOF + LDV (ambas aprovadas pela EMA em 2014) mostraram uma RVS > 95% nos doentes de genótipo 1 com falha no tratamento de terapêuticas triplas com PEG-IFN + RBV / PI (Mauss et al., 2020).

O chamado “regime 3D”, Ombitasvir (OBV) + Dasabuvir (DSV) + Paritaprevir (PTV) / Ritonavir (aprovado em 2015 pela EMA para doentes com genótipo 1 e genótipo 4) foi a primeira combinação que inclui AAD contra os três alvos. No entanto, devido à aprovação do Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir), a combinação 3D foi retirada alguns países. Em 2016, as combinações de Elbasvir + Grazoprevir (EBR + GZR) (Zepatier®) foram aprovadas e foram o primeiro regime de comprimido único para doentes com genótipo 1 e genótipo 4 com Doença Renal Crónica (DRC) (Mauss et al., 2020).

Em 2016 e 2017, as primeiras combinações pangenotípica foram aprovadas: Sofosbuvir + Velpatasvir (SOF + VEL) e Glecaprevir + Pibrentasvir (GLE + PIB), respetivamente. Também em 2017 a combinação tripla de dose fixa de SOF + VEL + VOX (Voxilaprevir) permite o retratamento de doentes que falharam na terapêutica com AAD (Mauss et al., 2020).

De uma forma resumida, os primeiros fármacos tinham baixas taxas de sucesso, muitos efeitos adversos e tinham de ser administrados por via injetável durante longos períodos (Costa et al., 2017). Em contrapartida, os fármacos mais recentes têm elevadas taxas de RVS, menos efeitos adversos e interações medicamentosas e são de administração oral com menor duração de tratamento (Gardenier & Olson, 2019).



## 11.2. Antivirais de Ação Direta

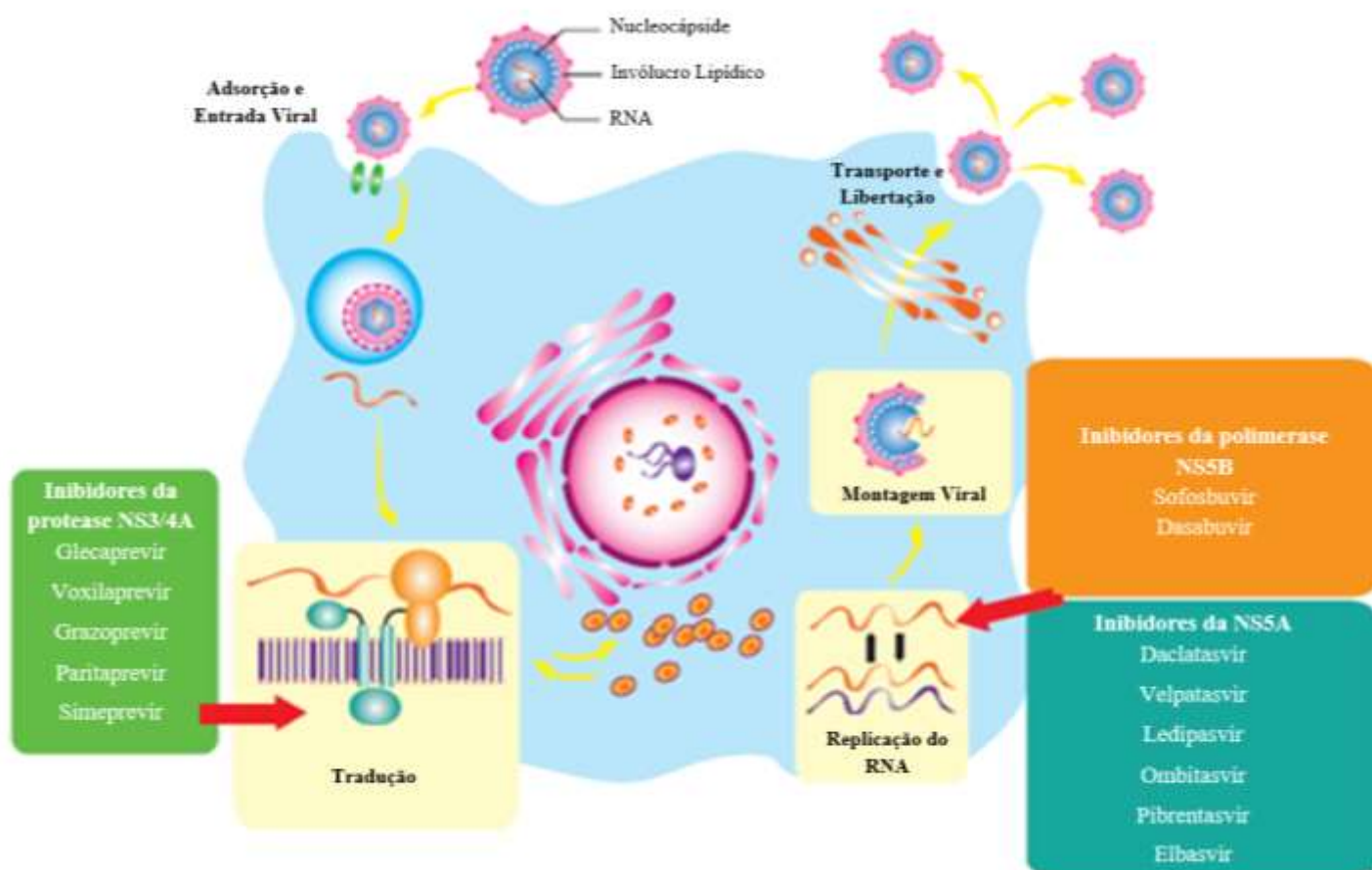
Nos últimos anos, devido ao conhecimento da estrutura e funções das proteínas deste vírus, vários Antivirais de Ação Direta foram implementados com sucesso, revolucionando assim o tratamento da Hepatite C (Tabela 3) (Velosa et al., 2014). A sua eficácia virológica, facilidade de uso e segurança, tornam os esquemas baseados em AAD as melhores opções de tratamento em doentes infectados pelo HCV (EASL, 2020).

**Tabela 3-** Antivirais de Ação Direta (AAD) de acordo com as diferentes classes (WHO, 2018a)

Inibidores NS3/4A (protease)	Inibidores NS5A	Inibidores da polimerase NS5B (análogos nucleósidos)	Inibidores da polimerase NS5B (análogos não nucleósidos)
Glecaprevir	Daclatasvir		
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

Os AAD podem ser divididos em três grupos, de acordo com modo de ação para cada um dos potenciais alvos terapêuticos contra o HCV (Figura 15):

- Os inibidores da protease NS3 / 4A, como o nome indica, inibem a serina protease NS3 / 4A do HCV, necessária para a clivagem da poliproteína em formas maduras e essenciais para a replicação viral (Moal & Terrail, 2019).
- Os inibidores da polimerase NS5B inibem a enzima chave na replicação do RNA do HCV, a NS5B, uma polimerase dependente de RNA que catalisa a síntese de um RNA de cadeia negativa complementar usando o genoma de RNA da cadeia positiva como modelo (Moal & Terrail, 2019). Estes inibidores podem ser divididos em duas categorias distintas: análogos nucleósidos e inibidores análogos não nucleósidos.
- Os inibidores do complexo de replicação NS5A bloqueiam a proteína na replicação do HCV e na montagem do virião (Costa et al., 2017).



**Figura 15-** Modo de ação dos potenciais alvos terapêuticos contra o HCV (Moal & Terrail, 2019)

A base para o tratamento da Hepatite C é a combinação de pelo menos, duas destas três diferentes classes de AAD - a maioria das vezes num único comprimido - de modo obter taxas de RVS de aproximadamente 100% e uma alta barreira de resistência (Moal & Terrail, 2019).

Durante muitos anos, a EASL recomendou a utilização de combinações de AAD que eram dependentes da genotipagem do vírus, ou seja, para cada tipo de genótipo e subtipo havia um regime mais eficaz e uma duração de tratamento específica (EASL, 2018). Estes regimes foram substituídos em 2020, quando a EASL, passou a recomendar os AAD pangenotípicos (SOF + VEL; GLE+ PIB; GZR + EBR; SOF + VEL + VOX). Estes apresentam uma alta eficácia e segurança e, como o nome indica, a identificação do genótipo e subtipo do vírus não é obrigatória, ou seja, tem capacidade de ação sobre todos os genótipos, tornando estas terapêuticas mais simplificadas, mas com elevadas taxas de RVS. No entanto, como as opções de tratamento podem ser diferentes em todo o Mundo (nem todas as novas opções de tratamento estão acessíveis em todos os países), a

identificação dos genótipos antes de começar a terapêutica pode continuar a ser útil ou mesmo necessária, quando a aquisição de medicamentos ou os preços ditam o tratamento específico do genótipo ou para otimizar os regimes de tratamento (EASL, 2020).

Com vários esquemas terapêuticos aprovados, estes devem ser idealmente livres de IFN e a Ribavirina deve ser, sempre que possível evitada. A escolha e a duração do tratamento com os AAD pangenotípicos dependerão de vários fatores: experiência anterior a AAD, presença de cirrose, possíveis interações medicamentosas e identificação de populações especiais (transplante hepático, coinfeção por HIV ou HBC, entre outros) (Zhang, Nguyen & Hu, 2016).

### **11.2.1. Sofosbuvir e Velpatasvir**

A combinação de sofosbuvir (SOF) e velpatasvir (VEL) está disponível como uma combinação de 400 mg de SOF + 100 mg de VEL (Epclusa®, Gilead Sciences), uma vez ao dia com ou sem alimentos (Néant & Solas, 2018). Estes são regimes de primeira linha com diferentes durações de tratamento com base na história de tratamento e avanço da fibrose hepática. Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleias, fadiga e náuseas (Vivancos, Moreno & Quereda, 2017).

O VEL é um inibidor seletivo do complexo de replicação do HCV NS5A e o SOF é um inibidor NS5B (Gardenier & Olson, 2019). O SOF / VEL foi aprovado em 2016 como o primeiro regime eficaz em todos os genótipos. O SOF / VEL não é recomendado para doentes com DRC (TFG  $<30\text{ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2$ ), mas pode ser usado em doentes com cirrose descompensada (EASL, 2020).

O SOF / VEL interage com várias Cyp, P-gp, BCRP e OATP. A ingestão concomitante de indutores potentes de gp-P ou CYP deve ser rigorosamente evitada. Nesta coadministração é claramente necessária atenção com medicamentos que tenham uma estreita margem terapêutica e na qual um aumento na exposição a fármacos poderia ter consequências clínicas. Em doentes coinfectados com HIV/HCV, o Sofosbuvir / Velpatasvir pode ser administrado com a maioria dos antiretrovirais, com as exceções dos medicamentos indutores Efavirenz, Etravirina e Nevirapina. A solubilidade também depende do pH gástrico, portanto, as considerações sobre a não ingestão de medicamentos antagonistas dos recetores H2 e inibidores da bomba de prótons é uma recomendação. O tempo de semivida do Velpatasvir após a sua administração com o Sofosbuvir é de aproximadamente 15h (EASL, 2020).

### **11.2.2. Glecaprevir e Pibrentasvir**

A combinação de Glecaprevir (GLE), um inibidor da protease NS3 / 4A, e Pibrentasvir (PIB), um inibidor do complexo de replicação NS5A, está disponível como uma combinação de dose fixa 100 mg + 40 mg, respetivamente. A dose recomendada é de três comprimidos uma vez ao dia e com alimentos (Néant & Solas, 2018). Os efeitos adversos mais comuns são fadiga e cefaleias. Semelhante a outros AAD, a solubilidade do Glecaprevir diminui à medida que o pH aumenta, por isso é absorvido num ambiente ácido (Gardenier & Olson, 2019).

Este é um regime de primeira linha com diferentes durações de tratamento com base na história de tratamento e no avanço da fibrose hepática. A combinação de GLE / PIB (Maviret®, Mavyret®) foi aprovada em 2017 (Gardenier & Olson, 2019). Todos os genótipos podem ser tratados com GLE / PIB e pode ser usado em doentes com doença renal crónica e doentes que fazem hemodiálise, mas não é recomendado em doentes com cirrose descompensada (EASL, 2020).

Glecaprevir e Pibrentasvir são inibidores da P-gp, BCRP e OATP, e as suas concentrações podem estar diminuídas por indutores fortes de P-gp e CYP3A. Assim, a coadministração destes medicamentos deve ser monitorizada e considerada o ajuste da dose. A administração concomitante de GLE / PIB com contraceção contendo etinilestradiol levou a elevações da ALT, portanto, a administração simultânea é contraindicada. Nos doentes coinfectados pelo HIV/HCV, o Glecaprevir / Pibrentasvir é contraindicado com regimes contendo Atazanavir e não é recomendado com outros inibidores da protease do HIV e inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos. O tempo de semivida é de aproximadamente 6h e 23h, respetivamente (EASL, 2020).

### **11.2.3. Grazoprevir e Elbasvir**

A combinação de Grazoprevir (GZR) e Elbasvir (EBR) está disponível como uma combinação de dose fixa de dois medicamentos contendo 100 mg de Grazoprevir e 50 mg de Elbasvir num comprimido único (Zepatier®, MSD). A posologia recomendada é um comprimido administrado por via oral uma vez ao dia com ou sem alimentos (EASL, 2020). O GZR é um inibidor da protease NS3 / 4A de segunda geração e o EBR é um inibidor seletivo do complexo de replicação do HCV NS5A (Néant & Solas, 2018). A sua eficácia é superior a 90% (Vivancos et al., 2017).

O GRZ / ERB são inibidores da Cyp3A4 e da P-gp, portanto, a coadministração com outros medicamentos metabolizados por uma via semelhante deve ser evitada ou monitorizada com atenção. Há contra-indicação para GRZ / ERB em doentes com doença hepática moderada ou grave. Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal moderada ou grave (incluindo doentes em hemodiálise). Os valores de semivida são aproximadamente de 24h e 31h, respetivamente. Os efeitos adversos mais relatados são a fadiga e cefaleias. Existem limitações quanto à coadministração de GRZ / ERB com antirretrovirais (EASL, 2020).

#### **11.2.4. Sofosbuvir, Velpatasvir e Voxilaprevir**

O Voxilaprevir (VOX) é um inibidor da protease do HCV N3 / 4A que é combinado com SOF / VEL em um único comprimido (400 mg SOF + 100 mg VEL + 100 mg de VOX) (Vosevi®), este deve ser tomado uma vez por dia e com alimentos. SOF / VEL / VOX foi aprovado em 2017 (EASL, 2020).

Nenhum ajuste de dose de Sofosbuvir, Velpatasvir e Voxilaprevir é necessário para os doentes com cirrose compensada mas não é recomendado em doentes com insuficiência hepática moderada e é contraindicado naqueles com insuficiência hepática grave (Néant & Solas, 2018).

Cefaleias, diarreia e náusea foram os eventos adversos mais relatados. O risco de efeitos gastrointestinais é maior do que com a combinação de Sofosbuvir e Velpatasvir isoladamente. O tempo de semivida do Voxilaprevir após a administração é de, aproximadamente 33h (EASL, 2020).

O uso simultâneo com medicamentos que são fortes indutores de gp e / ou de CYP, são contraindicados ou não recomendados devido à diminuição da eficácia do Sofosbuvir, Velpatasvir e Voxilaprevir. Para mulheres em idade fértil, o uso de contraceção contendo etinilestradiol é contraindicada devido ao risco de aumentar a ALT (EASL, 2020).

A solubilidade do Velpatasvir diminui à medida que o pH aumenta. Portanto, é importante estar ciente das recomendações relativo à coadministração de antiácidos, recetores H2 antagonistas e inibidores da bomba de prótons (EASL, 2020).

### 11.3. Recomendações Gerais do Tratamento da Hepatite C

Quando a determinação do genótipo / subtipo da infecção pelo HCV não está disponível, não é acessível e / ou limita o acesso aos cuidados de HCV, o tratamento simplificado com os AAD pangenotípicos deve ser utilizado. Neste caso, a única informação necessária para iniciar o tratamento é a confirmação do diagnóstico.

Sendo assim, independentemente do tipo de genótipo e se são doentes “*treatment-naïve*” (doentes que nunca foram tratados para a infecção por HCV) ou “*treatment-experienced*” (doentes que foram previamente tratados com o IFN / ribavirina; IFN / ribavirina / sofosbuvir; ou sofosbuvir/ ribavirina), as combinações terapêuticas usadas e a duração do tratamento são praticamente idênticas. Como podemos observar na Tabela 4, as combinações para todos estes doentes são o SOF+ VEL durante 12 semanas ou GLE+ PIB durante 8 semanas. Exceccionalmente, o GLE+ PIB é usado durante 12 semanas nos doentes com cirrose compensada e com experiência prévia a algum tratamento da Hepatite C (EASL, 2020).

**Tabela 4-** Recomendações gerais para o tratamento da Hepatite C. Adaptado de EASL (2020).

	8 Semanas	12 Semanas	16 Semanas	24 Semanas
<i>Treatment-naïve</i> sem cirrose	GLE+ PIB	SOF+ VEL		
<i>Treatment-naïve</i> com cirrose compensada ( <i>Child-Pugh A</i> )	GLE+ PIB	SOF+ VEL		
<i>Treatment- experienced</i> sem cirrose	GLE+ PIB	SOF+ VEL		
<i>Treatment- experienced</i> com cirrose compensada ( <i>Child-Pugh A</i> )		SOF+ VEL ou GLE+ PIB		



Em ambientes onde o genótipo e a determinação do subtipo do HCV está disponível e acessível e não limita o acesso aos cuidados de saúde, estas informações continuam a ser úteis para reforçar e ajustar os tratamentos de modo a otimizar os resultados virológicos da terapêutica do HCV (EASL, 2020).

Como podemos observar na Tabela 5 para cada característica clínica do doente e para cada genótipo e subtipo, existe uma combinação terapêutica específica. Um dos regimes comuns a todas essas características é o uso do SOF+ VEL durante 12 semanas ou GLE+ PIB durante 8 semanas. No entanto, existe algumas exceções como, também se poder usar o GZR+ EBR durante 12 semanas caso o genótipo seja 1b, ou o GLE+ PIB durante 16 semanas caso tenha genótipo 3 com cirrose e experiência de tratamento anterior. Também o SOF+ VEL + VOX / SOF+ VEL + RBV pode ser usado durante 12 semanas se o teste de resistência NS5A estiver disponível e os doentes com o genótipo 3a do HCV tenham o Y93H na região NS5A do genoma viral (EASL, 2020).

**Tabela 5-** Recomendações gerais baseadas no genótipo e subtipo para o tratamento da Hepatite C.  
Adaptado de EASL (2020).

	8 Semanas	12 Semanas	16 Semanas	24 Semanas
<i>Treatment-naive</i> com genótipo 1a, 1b, 2, 4, 5 e 6 sem cirrose	GLE+ PIB	SOF+ VEL  Genótipo 1b: GZR + EBR		
<i>Treatment-naive</i> com genótipo 1a, 1b, 2, 4, 5 e 6 com cirrose compensada ( <i>Child-Pugh A</i> )	GLE+ PIB	SOF+ VEL  Genótipo 1b: GZR + EBR		
<i>Treatment-experienced</i> com genótipo 1a, 1b, 2, 4, 5 e 6 sem cirrose	GLE+ PIB	SOF+ VEL  Genótipo 1b: GZR + EBR		
<i>Treatment-experienced</i> com genótipo 1a, 1b, 2,		SOF+ VEL  Ou		

4, 5 e 6 com cirrose compensada (Child-Pugh A)		GLE+ PIB		
<i>Treatment-naive</i> com genótipo 3 sem cirrose	GLE+ PIB	SOF+ VEL		
<i>Treatment-naive</i> com genótipo 3 com cirrose compensada (Child-Pugh A)		SOF+ VEL  Ou  GLE + PIB  Genótipo 3a com Y93H na região NS5A: SOF+ VEL + VOX ou SOF+ VEL + RBV <sup>a)</sup>		
<i>Treatment-experienced</i> com genótipo 3 sem cirrose		SOF+ VEL  Ou  GLE+ PIB		
<i>Treatment-experienced</i> com genótipo 3 com cirrose compensada (Child-Pugh A)		SOF+ VEL  Genótipo 3a com Y93H na região NS5A: SOF+ VEL + VOX ou SOF+ VEL + RBV <sup>a)</sup>	GLE+ PIB	

- a) A Ribavirina é adicionada conforme o peso do doente (1000 ou 1200 mg em doentes < 75 kg ou ≥75 kg, respetivamente)

#### **11.4. Recomendações Específicas do Tratamento da Hepatite C**

Quando os doentes têm características clínicas diferentes das “recomendações gerais”, como por exemplo, com uma cirrose descompensada, um transplante, uma coinfeção com HBV/ HIV ou uma Insuficiência Renal então, um regime de AAD e uma duração de tratamento têm de ser adaptada e específica ao seu caso. Também existe doentes que são crianças ou adolescentes e mulheres grávidas que também precisam de ter um regime de tratamento cuidado e personalizado. Na Tabela 6, podemos observar algumas dessas especificidades. Um dos tratamentos mais comuns é a utilização de SOF + VEL durante 12 semanas ou GLE+ PIB durante 12 semanas ou 8 semanas caso seja coinfetado com HBV/HIV. Em alguns casos, como nos doentes com cirrose descompensada ou transplante hepático HCV positivo o tratamento recomendado é 12 semanas de SOF+ VEL + RBV, mas quando a RBV é contraindicada ou o doente tem baixa tolerância, o tratamento muda para SOF+ VEL durante 24 semanas. Nos doentes com insuficiência renal, se for leve a moderada podem usar SOF+ VEL + RBV durante 12 semanas, no entanto, se for uma IR grave a RBV já não é utilizada e a duração do tratamento passa para 24 semanas. Os doentes que não alcançaram a RVS devem usar a SOF+ VEL + VOX ou SOF+ GLE + PIB durante 12 semanas e os que têm dificuldade em atingir a RVS devem de usar as mesmas combinações que os anteriores, mas com a adição da RBV durante 12 a 24 semanas. Por fim, nas mulheres grávidas, não é recomendado usar os AAD uma vez que há ausência de dados de segurança e eficácia e as crianças e adolescentes devem usar SOF+ VEL ou GLE+ PIB adaptado ao seu peso. Nos doentes com hepatite aguda, o objetivo é a prevenção da progressão para Hepatite C crónica. De facto, o tratamento imediato com os AAD melhoram os resultados clínicos e demonstram ser altamente custo-benefício comparado com a progressão do tratamento até à fase crónica da infeção, por isso devem ser tratados com a combinação SOF+ VEL ou GLE+ PIB durante 8 semanas e a RVS deve ser avaliada 12 e 24 semanas após o tratamento (EASL, 2020).

**Tabela 6-** Recomendações específicas para o tratamento da Hepatite C. Adaptado de EASL (2020).

	8 Semanas	12 Semanas	16 Semanas	24 Semanas
Cirrose descompensada ou com episódios de descompensação		SOF+ VEL + RBV <sup>a)</sup>		SOF+ VEL (se a RBV não for tolerada)
Recorrência de HCV após transplante hepático HCV positivo		SOF+ VEL + RBV <sup>a)</sup>		SOF+ VEL (se a RBV não for tolerada)
Transplante não hepático mas HCV positivo		SOF+ VEL Ou GLE+ PIB <sup>b)</sup>		
Doentes HCV negativo com transplante não hepático HCV positivo		SOF+ VEL Ou GLE+ PIB <sup>b)</sup>		
CHC		SOF+ VEL		
Crianças		SOF+ VEL <sup>c)</sup> Ou GLE+ PIB <sup>c)</sup>		
Adolescentes		SOF+ VEL <sup>c)</sup> Ou GLE+ PIB <sup>c)</sup>		
Gravidez	Não recomendado			

Coinfetados com HBV ou HIV	GLE+ PIB	SOF+ VEL		
IR leve a moderada		SOF+ VEL + RBV <sup>a)</sup>		
IR grave				SOF+ VEL
Não alcançam a RVS		SOF+ VEL + VOX Ou SOF+ GLE + PIB		
Difíceis de alcançar a RVS		SOF+ VEL + VOX + RBV <sup>a)</sup> Ou SOF+ GLE + PIB + RBV <sup>a)</sup>	SOF+ VEL + VOX + RBV <sup>a)</sup> Ou SOF+ GLE + PIB + RBV <sup>a)</sup>	SOF+ VEL + VOX + RBV <sup>a)</sup> Ou SOF+ GLE + PIB + RBV <sup>a)</sup>
Hepatite aguda	SOF+ VEL Ou GLE + PIB <sup>d)</sup>			

a) A Ribavirina é adicionada conforme o peso do doente (1000 ou 1200 mg em doentes < 75 kg ou ≥75 kg, respetivamente)

b) Com necessidade de monitorizar e ajustar os medicamentos imunossupressores durante e após o fim do tratamento.

c) A dosagem de cada medicamento é feita de acordo com o peso corporal.

d) A RVS deve ser avaliada 12 e 24 semanas após o tratamento.

Para os regimes de AAD sem IFN, a adesão total ao tratamento deve ser sempre incentivada porque a toma irregular pode levar a uma rápida resistência aos medicamentos e a um risco de recidiva após o tratamento (Brandão et al., 2018). A resistência aos medicamentos surge devido às substituições associadas à resistência (RAS, do inglês *resistance associated substitutions*) do vírus que são causadas pela alta

taxa de replicação do HCV e à baixa exatidão da sua polimerase de RNA dependente do RNA (taxas de erro na replicação entre 1:10 000 e 1:100 000 bases copiadas). Os vírus também têm uma grande diversidade genética devido a terem um tempo de semivida curto (duas a três horas) e uma produção estimada de  $10^{12}$  viriões/dia (Timm & Roggendorf, 2007). Assim, a alta taxa de erros na produção do RNA e a produção contínua de numerosos isolados diferentes durante a replicação do HCV, origina as denominadas *quasispecies* do HCV. Durante o tratamento com antivirais específicos, essas variantes resistentes aos medicamentos têm uma vantagem de aptidão e podem ser selecionadas para se tornar a *quasiespecie* viral dominante. Entre eles, podem desenvolver-se variantes com mutações que alteram a conformação dos locais de ligação dos compostos dos AAD, diminuindo a eficácia destes. (Oumaima, 2014).

Portanto, o teste inicial do RAS pode ser importante em certos grupos de doentes para otimizar o tratamento (Spengler, 2018). No geral, a maneira mais eficaz de prevenir o aparecimento de resistência antiviral é uma rápida e intensa supressão virológica com combinações de fármacos antivirais potentes com uma alta barreira à resistência e com diferentes mecanismos de ação (Oumaima, 2014).

Existe medidas simples para melhorar a adesão à terapêutica, tais como: informar os doentes sobre a posologia diária, os efeitos adversos que se esperam durante o tratamento, ter acesso a uma equipa multidisciplinar e aconselhar sobre a importância da adesão para obter uma RVS (Spengler, 2018). A monitorização do RNA do HCV durante o tratamento é usada com o objetivo de controlar a adesão do doente à terapêutica (EASL, 2020).

## **11.5. Monitorização da Segurança do Tratamento**

Os novos regimes de AAD são geralmente bem tolerados e a frequência de efeitos adversos graves que levam à descontinuação dos regimes sem IFN são baixos (EASL, 2020).

- Sofosbuvir e Velpatasvir: A proporção de doentes que interromperam permanentemente os tratamentos com sofosbuvir e velpatasvir durante 12 semanas devido aos efeitos adversos foi <1%. A fadiga e as cefaleias foram os efeitos adversos mais comuns em doentes tratados com sofosbuvir e velpatasvir. A função renal deve ser verificada em doentes que fazem sofosbuvir (EASL, 2020);

- Glecaprevir e Pibrentasvir: <0,5% foi a proporção de doentes que interromperam permanentemente o glecaprevir e pibrentasvir durante 8 ou 12 semanas. A fadiga e cefaleias foram os efeitos adversos mais comuns (EASL, 2020);

- Sofosbuvir e Ledipasvir: A proporção de doentes que interromperam permanentemente os tratamentos com sofosbuvir e ledipasvir durante as 8, 12 e 24 semanas devido aos efeitos adversos, foi de 0%, <1% e 1%, respetivamente. Os efeitos mais comuns são a fadiga e a cefaleia. A função renal deve ser avaliada antes da administração do sofosbuvir (EASL, 2020);

- Grazoprevir e Elbasvir: Os efeitos adversos foram observados em 2,4% dos doentes recebendo esta terapêutica e 0,1% interromperam o tratamento. A fadiga, cefaleias e náuseas foram os efeitos adversos mais frequentes (EASL, 2020).

## 11.6. Monitorização das Interações Medicamentosas

Com a introdução dos AAD, um desafio completamente novo e importante teve que ser enfrentado: as interações medicamentosas. Estas podem diminuir a eficácia dos AAD ou induzir toxicidade dos medicamentos concomitantes, o que pode levar à descontinuação de toda a terapêutica. Portanto, o conhecimento sobre as interações medicamentosas é importante para o acompanhamento dos doentes que recebem AAD (Figura 16) (EASL, 2020).


































	IP, 1ª geração	IP, 2ª GERAÇÃO	Inibidores NS5A	Inibidores da polimerase NS5B (análogos nucleósidos)	Inibidores da polimerase NS5B (análogos não nucleósidos)
Perfil de resistência					
Eficácia					
Pangenotípica					
Eficácia					
Efeitos Secundários					
Interações					
 Perfil bom  Perfil moderado  Perfil desfavorável					

Figura 16- Perfil das diferentes classes dos Antivirais de Ação Direta (Serfaty, 2017).

Para um acompanhamento terapêutico ideal, é essencial perguntar aos doentes sobre medicamentos concomitantes e avaliar se esses medicamentos podem interagir com os AAD. Em alguns casos, uma monitorização mais minuciosa ou pequenas modificações na dose podem ser suficientes, enquanto em outros casos alguns medicamentos devem ser rigorosamente evitados, especialmente se houver alternativas disponíveis que não causem interações. Além disso, o doente deve ser informado de que a automedicação também pode ser um problema, pois as interações não se limitam aos medicamentos aprovados, até produtos naturais e alimentos devem ser tidos em consideração.

Entre os medicamentos usados com mais frequência pelos doentes com Hepatite C para tratar outras doenças crónicas, existe alguns que se destacam por não serem



recomendados concomitantemente. Na classe dos medicamentos cardiovasculares, a Amiodarona não deve ser administrada em simultâneo com o sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir e Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir. Com as combinações Glecaprevir/ Pibrentasvir e Grazoprevir/ Elbasvir é necessária monitorização e ajuste de doses.

Nos medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes, o Clopidogrel pode ser administrado simultaneamente com qualquer combinação de AAD. O Dabigatrano pode ser usado com o Sofosbuvir, mas com o Sofosbuvir/ Velpatasvir e Grazoprevir/ Elbasvir precisa de monitorização e ajuste de doses e com os Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir e Glecaprevir/ Pibrentasvir não é recomendado. A Varfarina tem interações com todos os AAD e por isso, requer monitorização.

Em relação aos medicamentos hipolipemiantes, somente o Bezafibrato e Fenofibrato é que podem ser usados com toda as combinações de AAD sem haver risco de interações. Por outro lado, a administração simultânea com a Atorvastatina, a Sinvastatina e a Lovastatina devem ser evitadas, uma vez que têm interações com praticamente todos os AAD.

Nos medicamentos anticonvulsivantes é contraindicado administrar os AAD com a Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenobarbital, Fenitoina e Primidona devido ao risco elevado de interações.

Como o efeito das interações medicamentosas pode variar dependendo dos medicamentos usados, nenhuma recomendação ou regra restrita pode ser dada a respeito do uso concomitante de vários medicamentos. Portanto, é altamente recomendado verificar se há interações medicamentosas potencialmente adversas

## 12.Tratamento da Hepatite C em Portugal

Desde Fevereiro de 2015, que Portugal tratar todas os doentes infetadas pelo vírus da Hepatite C. Esta decisão, transformou Portugal num *case study*, por ter sido um dos primeiros países europeus, e a nível mundial também, a implementar medidas para eliminar este problema de saúde pública.

Estas medidas foram sendo consolidadas nos anos seguintes, com a entrada de novos fármacos no mercado, tornando as opções terapêuticas disponíveis mais personalizadas e as condições financeiras mais favoráveis. A redução dos custos associados aos medicamentos permite o tratamento de todos os doentes e garante a sustentabilidade do SNS (WHO, 2017). Em 2015, a comparticipação a 100% do Harvoni® custava a Portugal 20 031,62 euros por cada embalagem de 28 comprimidos (Costa et al., 2017).

Os dados mais recentes informam que, desde 2015, já foram autorizados 24 934 tratamentos, dos quais 23 111 já foram iniciados e 18 751 concluídos. Quando se analisa o universo de indivíduos que já finalizaram o tratamento e em que se pode avaliar a RVS (n= 14 182) verifica-se que 13 683 estão curados (96,5%) contra 501 doentes não curados (3,5%) (DGS, 2019).

Após o primeiro ano desta estratégia, foi possível estimar a avaliação do impacto financeiro e os ganhos em saúde: cerca de menos 3 477 mortes prematuras relacionadas com o HCV, resultando num aumento de 7,2 anos/doente na esperança média de vida e a um ganho de 62 869 anos de vida ganhos comparando com as anteriores opções de tratamento. Foi igualmente estimado, uma diminuição de 5 417 casos de cirrose hepática, 1 951 casos de carcinoma hepatocelular e de 339 casos de transplantes hepáticos evitados. Em termos de despesa pública, estes resultados traduzem-se numa redução prevista de 271,4 milhões de euros (incluindo 105,0 milhões em cirrose hepática, 71,0 milhões em CHC e 68,4 milhões em transplantes hepáticos), uma diferença de quase 31 000 euros/doente (DGS, 2017a).

Atualmente, o tratamento em Portugal é baseado nas recomendações da *European Association for the Study of the Liver* de 2016. Estas recomendações baseiam a seleção do esquema terapêutico no genótipo e subtipo de HCV, na existência ou não de insuficiência renal e de cirrose hepática compensada ou descompensada. Os esquemas de

AAD pangenotípicos já são utilizados, mas não somente (Direção-Geral de Saúde, 2017b).

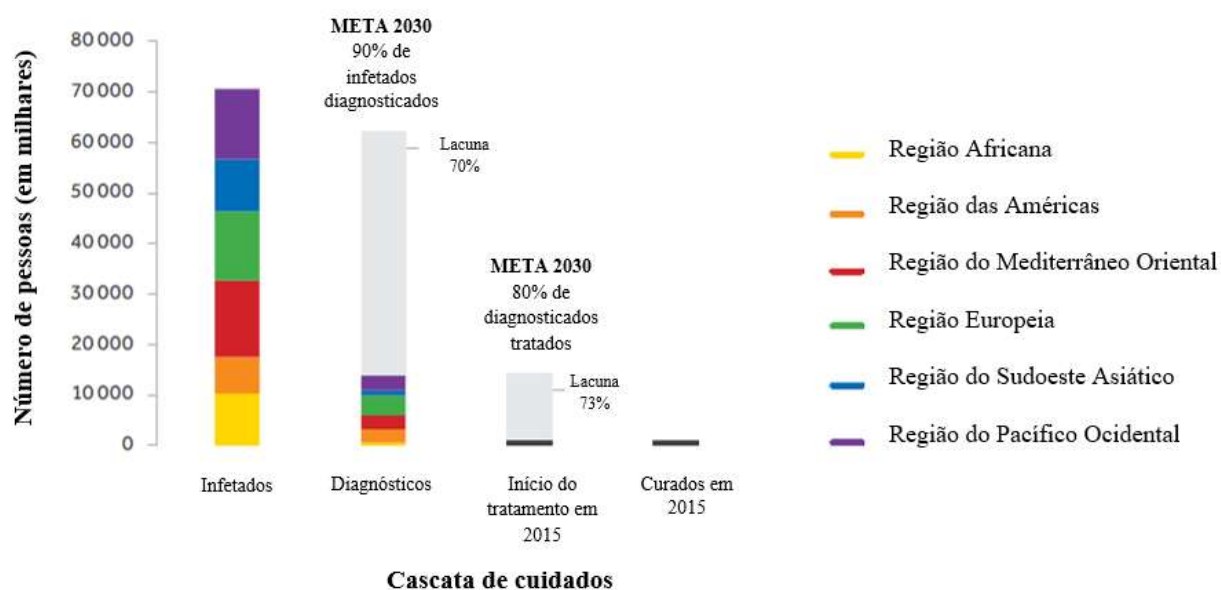
### **13.Desafios Futuros**

Em 2016, a OMS estabeleceu uma meta para eliminar o HCV como um problema de saúde pública até 2030. Alcançar esta meta exigirá o diagnóstico de 90% das pessoas que vivem com HCV e o tratamento de 80% das pessoas diagnosticadas com AAD, junto com uma redução de novas infecções por HCV (Figura 17) (WHO, 2018b).

Alcançar essas metas exige uma mudança radical na resposta à Hepatite C e significa que esta tem de ser considerada uma prioridade na saúde pública. Outras estratégias também devem de ser exploradas, tais como: aumentar a consciência pública; avanços em medicamentos, diagnósticos e outras tecnologias para hepatite; e fortalecimento do compromisso para alcançar a igualdade na saúde (WHO, 2016b).

O desenvolvimento de uma vacina preventiva também teria efeitos significativos na incidência do HCV e proporcionaria um grande avanço em direção ao controle do HCV, uma vez que, apesar dos AAD permitirem um maior controlo da doença a nível Mundial, a verdade, é que este não diminui todas as consequências causadas pela infeção do HCV. Uma vacina profilática é uma parte importante de uma estratégia bem-sucedida para o controle global, uma vez que iria impedir a transmissão da doença, independentemente dos fatores de risco, reduzindo significativamente o número de doentes com HCV. Apesar de este desenvolvimento não ser fácil, devido, principalmente à extraordinária diversidade genética do vírus - com 7 genótipos conhecidos e mais de 80 subtipos, a sua descoberta continua a ser um desafio digno e uma meta a ser cumprida (Bailey et al., 2019).

O objetivo final do controlo global da infeção HCV será alcançado com os esforços conjuntos de investigadores, profissionais de saúde pública, mas também através de organizações e entidades políticas (D'Ambrosio, Degaspero, Colombo, Aghemo, 2017).



**Figura 17-** Metas futuras para a infecção por HCV, por região da OMS (WHO, 2016c)

## **14. Conclusão**

O tratamento da Hepatite C sofreu uma grande evolução nos últimos anos com a introdução dos Antivirais de Ação Direta. Estas novas terapêuticas potentes permitem que a grande maioria dos doentes infetados pelo HCV sejam tratados com sucesso, incluindo grupos de doentes que foram historicamente considerados difícil de curar (crianças e doentes com cirrose compensada e descompensada).

O desenvolvimento de AAD permite uma grande variedade de combinações terapêuticas seguras e eficazes (RVS > 95%), superam o problema de resistência e permitem combinações sem IFN em comparação com terapêuticas antigas.

As mudanças rápidas e revolucionárias alcançadas com a terapêutica com AAD sugerem um futuro otimista, de modo que a Organização Mundial da Saúde anunciou como objetivo a eliminação global do HCV até o ano de 2030. No entanto, para atingir esse objetivo em escala global, vários obstáculos organizacionais e políticos importantes ainda terão que ser ultrapassados. Assim, a cura global requer um fácil acesso aos AAD e a custos acessíveis, diagnósticos de HCV confiáveis e promover a educação dos grupos de doentes infetados e que têm um elevado risco de reexposição. Finalmente, uma vacina acessível e eficaz pode ser necessária para limitar a propagação da infeção.

No entanto, esperamos que no futuro, também haja a aprovação de novos regimes para um subgrupo de difícil tratamento, as grávidas, que haja uma seleção de tratamento mais simplificada e com uma duração do tratamento mais reduzida.

Em suma, a disponibilidade dos AAD permite que seja possível não só tratar, curar e prevenir a Hepatite C, mas também erradicá-la no nosso país e no mundo nas próximas décadas. Caso isto ocorra, então o HCV pode ser a primeira doença a ser eliminada em todo o mundo na ausência de vacina eficaz.

## 15.Referências Bibliográficas

- Alazard-Dany, N., Denolly, S., Boson, B., & Cosset, F. L. (2019). Overview of hcv life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets. *Viruses*, 11(1), 1–18. <https://doi.org/10.3390/v11010030>
- Amako, Y., Igloi, Z., Mankouri, J., Kazlauskas, A., Saksela, K., Dallas, M., Peers, C., & Harris, M. (2013). Hepatitis C virus NS5A inhibits mixed lineage kinase 3 to block apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 288(34), 24753–24763. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.491985>
- Anjo, J., Café, A., Carvalho, A., Doroana, M., Fraga, J., Gíria, J., & Marinho, R. (2014). O impacto da hepatite C em Portugal. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 21(2), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.jpg.2014.03.001>
- Ansaldi, F., Orsi, A., Sticchi, L., Bruzzzone, B., & Icardi, G. (2014). Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(29), 9633–9652. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9633>
- Bailey, J. R., Barnes, E., & Cox, A. L. (2018). Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology*, 156(2), 418–430. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.060>
- Bartenschlager, R., Lohmann, V., & Penin, F. (2013). The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nature Publishing Group*, 11(7), 482–496. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3046>
- Bragg, D. A., Crowl, A., & Manlove, E. (2017). Hepatitis C: A New Era. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44(4), 631–642. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.006>
- Brandão, R., Marcelino, R., Gonçalves, F., Diogo, I., Carvalho, A., Cabanas, J., Costa, I., Brogueira, P., Ventura, F., Miranda, A., Mansinho, K., & Gomes, P. (2018). Characterization of NS5A and NS5B resistance-associated substitutions from genotype 1 hepatitis C virus infected patients in a Portuguese cohort. *Viruses*, 10(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/v10050223>
- Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral

- hepatitis genome. *Science*, 244(4902), 359–362.  
<https://doi.org/10.1126/science.2523562>
- Costa, C., Marques, J., & Capela, J. P. (2017). Monitorização e notificação de efeitos adversos ao sistema de Farmacovigilância Europeu da nova terapêutica para a Hepatite C. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 6(1), 3–25.  
<http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/149>
- D'Ambrosio, R., Degasperi, E., Colombo, M., & Aghemo, A. (2017). Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Current Opinion in Virology*, 24, 31–37.  
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.017>
- Direção-Geral de Saúde. (2017a). *Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017*. 1–18. [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
- Direção-Geral de Saúde. (2017b). Tratamento da Hepatite C crónica no Adulto. *Norma 028/2017*, 44.
- Direção-Geral de Saúde. (2019). *Programa Nacional Para As Hepatites Virais 2019*. 24. [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
- Dubuisson, J., & Cosset, F. L. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle - An update. *Journal of Hepatology*, 61(1), S3–S13.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.031>
- Dustin, L. B., Bartolini, B., Capobianchi, M. ., & Pistello, M. (2016). Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(10), 826–832. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.025>
- European Association for the Study of the Liver. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*, 73, 1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
- Fouchard-Hubert, I. (2019). L'hépatite C, un enjeu majeur de san té publique. *Actualites Pharmaceutiques*, 58(582), 20–22. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.11.004>
- Gardenier, D., & Olson, M. C. (2019). Hepatitis C in 2019 : Are We There Yet ? *The Journal for Nurse Practitioners*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2018.12.009>
- Gerold, G., & Pietschmann, T. (2014). The HCV Life Cycle : In vitro Tissue Culture Systems and Therapeutic Targets. *Digestive Diseases*, 32, 525–537.



- <https://doi.org/10.1159/000360830>
- Ghasemi, F., Rostami, S., & Meshkat, Z. (2015). Progress in the development of vaccines for hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 21(42), 11984–12002. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.11984>
- Hoofnagle, J. H., & Feinstone, S. M. (2020). The Discovery of Hepatitis C — The 2020 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *New England Journal of Medicine*, 31(1), 1969–1973.
- Houghton, M. (2009a). Discovery of the hepatitis C virus. *Liver International*, 29(S1), 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x>
- Houghton, M. (2009b). The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 51(5), 939–948. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.08.004>
- Houghton, M. (2019). Hepatitis C virus: 30 years after its discovery. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(12), 1–10. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037069>
- Jonsson, J. R., Purdie, D. M., Clouston, A. D., & Powell, E. E. (2008). Recognition of genetic factors influencing the progression of hepatitis C: Potential for personalized therapy. *Molecular Diagnosis and Therapy*, 12(4), 209–218. <https://doi.org/10.1007/BF03256286>
- Kenny-Walsh, E. (1999). Clinical Outcomes after Hepatitis C Infection from Contaminated Anti-D Immune Globulin. *New England Journal of Medicine*, 340(16), 1228–1233. <https://doi.org/10.1056/nejm199904223401602>
- Kessler, D. A., & Jimenez, A. (2018). Hepatitis C Virus Screening. In *Transfusion Medicine and Hemostasis* (Third Edit). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813726-0.00014-3>
- Kim, C. W., & Chang, K. (2013). Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19(1), 17. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2013.19.1.17>
- Le Guillou-Guillemette, H., & Afaire-Marchais, V. (2019). Virus de l'hépatite C, aspects virologiques. *Actualites Pharmaceutiques*, 58(582), 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.11.005>
- Leite, R. B. (2014). Consensus for the integrated management of hepatitis C in Portugal.

- BMC Infectious Diseases*, 14(S9), 1–3. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S6-S9>
- Li, H., & Lo, S. (2015). Hepatitis C virus : Virology , diagnosis and treatment. *World Journal of Hepatology*, 7(10), 1377–1389. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1377>
- Lingala, S., & Ghany, M. G. (2015). Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>
- Mariné-Barjoan, E., Saint-Paul, M. C., Pradier, C., Chaillou, S., Anty, R., Michiels, J. F., Sattonnet, C., Ouzan, D., Dellamonica, P., & Tran, A. (2004). Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Aids*, 18(16), 2163–2170. <https://doi.org/10.1097/00002030-200411050-00008>
- Marinho, R. T., & Lavanchy, D. (2011). Burden and prevention of viral hepatitis in Portugal. *Viral Hepatitis Prevention Board*, 19(2).
- Martins, T., Narciso-Schiavon, J. L., & Schiavon, L. de L. (2011). Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 57(1), 107–112. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302011000100024>
- Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Wedemeyer, H., & Sarrazin, C. (2020). *Hepatology-A clinical textbook* (10th ed.). GILEAD.
- Mayberry, J., & Lee, W. M. (2019). The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Medical Clinics of North America*, 103(1), 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.007>
- Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61(1), 77–87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
- Moal, F., & Terrail, N. (2019). Actualités du traitement de l'hépatite C. *Actualites Pharmaceutiques*, 58(582), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.11.006>
- Moradpour, D., & Penin, F. (2013). Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function. In *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy* (pp. 113–142). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7>
- Murphy, D. G., Sablon, E., Chamberland, J., Fournier, E., Dandavino, R., & Tremblay, C. L. (2015). Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(3), 967–972.

- <https://doi.org/10.1128/JCM.02831-14>
- Mysore, K. R., & Leung, D. H. (2018). Hepatitis B and C. *Clinics in Liver Disease*, 22(4), 703–722. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.002>
- Néant, N., & Solas, C. (2018). Drug-Drug Interactions Potential of Direct-Acting Antivirals for the treatment of Chronic Hepatitis C Virus infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.014>
- Negro, F. (2014). Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Digestive and Liver Disease*, 46, S158–S164. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.023>
- Oumaima, S. (2014). Hepatitis C Virus: Molecular Pathways and Treatments. *OMICS Group EBooks*.
- Pádua, E., Avó, A. P., Almeida, C., Água Doce, I., & Cortes Martins, H. (2015). Conhecer a Diversidade do Vírus da Hepatite C para Além da Frequência dos Genótipos em Amostras Analisadas entre 2009 e 2014 no Laboratório de Referência do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. *Revista Científica Da Ordem Dos Médicos*, 28(6), 695–702. [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)
- Palladino, C., Ezeonwumelu, I. J., Marcelino, R., Briz, V., Moranguinho, I., Serejo, F., Velosa, J. F., Marinho, R. T., Borrego, P. & Taveira, N. (2018). Epidemic history of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Portugal. *Scientific Reports*, 8(12266), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30528-0>
- Pol, S., & Lagaye, S. (2019). The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes and Immunity*, 20(5), 436–446. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0066-z>
- Prince, A. M., Grady, G. F., Hazzi, C., Brotman, B., Kuhns, W. J., Levine, R. W., & Millian, S. J. (1974). Long-Incubation Post-Transfusion Hepatitis Without Serological Evidence of Exposure to Hepatitis-B Virus. *The Lancet*, 241–246.
- Ribas, J. C. L., Busato, I. M. S., Santos, V. L. P. dos, Garcia, I. de F., Rodrigues, I. C. G., & Oliveira, A. P. W. L. C. de. (2018). Hepatite c : uma abordagem educacional na promoção de saúde. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 12(10).
- Roussel, J., Pillez, A., Montpellier, C., Duverlie, G., Cahour, A., Dubuisson, J., & Wychowski, C. (2003). Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein. *Journal of General Virology*, 84(7), 1751–1759.

<https://doi.org/10.1099/vir.0.19065-0>

- Serfaty, L. (2017). Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 491, 25–30. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(17\)30115-6](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(17)30115-6)
- Spearman, C. W., Dusheiko, G. M., Hellard, M., & Sonderup, M. (2019). Hepatitis C. *The Lancet*, 394, 1451–1466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32320-7)
- Spengler, U. (2018). Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacology and Therapeutics*, 183, 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009>
- Stapleford, K. A., & Lindenbach, B. D. (2011). Hepatitis C Virus NS2 Coordinates Virus Particle Assembly through Physical Interactions with the E1-E2 Glycoprotein and NS3-NS4A Enzyme Complexes. *Journal of Virology*, 85(4), 1706–1717. <https://doi.org/10.1128/jvi.02268-10>
- Sterling, R. K., Stravitz, R. T., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Contos, M. J., Mills, A. S., & Shiffman, M. L. (2004). A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(6), 469–473. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00164-8](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00164-8)
- The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. (2020). The 2020 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Nobel Assembly*, 1–5.
- Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., Qi, Y., Ge, D., Ohuigin, C., Kidd, J., Kidd, K., Khakoo, S. I., Alexander, G., Goedert, J. J., Kirk, G. D., Donfield, S. M., Rosen, H. R., Tobler, L. H., Busch, M. P., McHutchison, J. G., Goldstein, D. B., & Carrington, M. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461(7265), 798–801. <https://doi.org/10.1038/nature08463>
- Timm, J., & Roggendorf, M. (2007). Sequence diversity of hepatitis C virus: Implications for immune control and therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 13(36), 4808–4817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i36.4808>
- Velosa, J., Serejo, F., Bana, T., Redondo, I., Simão, A., Vale, A. M., Pires, S., Macedo, G., Marinho, R., Peixe, P., Sarmiento, J., Matos, L., Calinas, F., Carvalho, A., & Figueiredo, A. (2011). Hepatitis C Therapy in Clinical Practice. *Hepato-Gastroenterology*, 58, 1260–1266.

- Velosa, J., Serejo, F., Ramalho, F., Marinho, R., Rodrigues, B., Baldaia, C., Raimundo, M., & Ferreira, P. (2014). A practical guide for antiviral therapy of chronic Hepatitis C. *Portuguese Journal of Gastroenterology*, 21(6), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2014.09.001>
- Vivancos, M. J., Moreno, A., & Quereda, C. (2017). Treatment of hepatitis C virus with direct-acting antivirals: Practical aspects and current situation. *Revista Clínica Española*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.07.006>
- Wilkins, T., Akhtar, M., Gititu, E., Jalluri, C., & Ramirez, J. (2015). Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American Family Physician*, 91(12), 835–842.
- World Health Organization. (2016a). Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030. *Global Hepatitis Programme*, 24.
- World Health Organization. (2016b). Global Health Sector on Viral Hepatitis 2016–2021. *Global Hepatitis Programme*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.044>
- World Health Organization. (2016c). Global Hepatitis Report, 2017. *Global Hepatitis Programme*.
- World Health Organization. (2017). Web Annex B . WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by who region, 2015. *Global Hepatitis Report 2017*.
- World Health Organization. (2018a). *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*.
- World Health Organization. (2018b). *Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries, March 2018*.
- World Health Organization. (2019). Hepatitis C in the WHO European Region. *Fact Sheet, July*.
- Yamakawa, Y., Sata, M., Suzuki, H., Noguchi, S., & Tanikawa, K. (1996). Higher elimination rate of hepatitis C virus among women. *Journal of Viral Hepatitis*, 3(6), 317–321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1996.tb00104.x>
- Zaja, M., Muszalska, I., Sobczak, A., Dadej, A., Tomczak, S., & Jelinska, A. (2019). Hepatitis C e New drugs and treatment prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165, 225–249. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.025>
- Zeisel, M. B., Felmlee, D. J., & Baumert, T. F. (2013). *Hepatitis C Virus: From Molecular*

*Virology to Antiviral Therapy*. 369, 17–49. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7>

Zhang, J., Nguyen, D., & Hu, K.-Q. (2016). Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Review of Current Direct-Acting Antiviral Treatment Strategies. *North American Journal of Medicine & Science*, 9(2), 47–54.